

Załącznik_Ad_pkt_2_(AKL)

Uzupełnienie ograniczeń analizy klinicznej:

- W badaniach klinicznych włączonych do analizy pertuzumab stosowano w skojarzeniu wyłącznie z jedną z dostępnych obecnie form trastuzumabu – do wlewów dożylnych. Nie zidentyfikowano opublikowanych badań, w których oceniany lek byłby stosowany z trastuzumabem do wstrzyknięć podskórnych. Należy mieć jednak na uwadze, że podskórna forma trastuzumabu została zarejestrowana do leczenia raka piersi w tych samych wskazaniach, co forma dożylna, na podstawie uznania równoważnej efektywności klinicznej i farmakokinetyki tych formułacji.

Uzupełnienie dyskusji wyników w analizie klinicznej:

Zgodnie z definicją problemu decyzyjnego sformułowaną w APD ocenianą interwencję stanowiło dodanie pertuzumabu do standardowego leczenia trastuzumabem i chemioterapią (pertuzumab stosowany jako terapia „add-on”). Postać trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem (interwencja) lub bez pertuzumabu (komparator) nie została określona – tj. mogła to być dowolna postać trastuzumabu dopuszczona do obrotu na terytorium Polski, tj. do wlewów dożylnych (i.v.) lub wstrzyknięć podskórnych (s.c.). Obie wymienione postacie trastuzumabu są obecnie refundowane w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi bez przerzutów odległych. W przeprowadzonym wyszukiwaniu systematycznym nie zidentyfikowano jednak żadnego zakończonego badania, w którym pacjenci otrzymywaliby trastuzumab s.c. (w skojarzeniu z pertuzumabem lub wyłącznie z chemioterapią). Wynika to prawdopodobnie z faktu, iż postać dożylna jest formacją starszą, która była dostępna (jako jedyna) w okresie planowania i opracowywania protokołów badań klinicznych oceniających neoadjuwantowy pertuzumab. Postać podskórna została zarejestrowana przez EMA w sierpniu 2013 roku, podczas gdy badania *NeoSphere* i *Tryphaena* zostały zarejestrowane w bazie ClinicalTrials.gov już, odpowiednio, w październiku 2007 i październiku 2009 roku.

Brak postaci podskórnej trastuzumabu w zidentyfikowanych badaniach klinicznych można interpretować jako ograniczenie analizy klinicznej, niemniej należy mieć na uwadze, że obecnie w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi postaci i.v. i s.c. zostały zarejestrowane do stosowania w tych samych wskazaniach, jako klinicznie równoważne.

Postać podskórna trastuzumabu została zarejestrowana przez Komisję Europejską, na podstawie pozytywnej opinii Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA) w sierpniu 2013 roku. Kluczowym badaniem, na podstawie którego dokonano oceny i rejestracji trastuzumabu podskórnego było badanie III fazy, z randomizacją, *HannaH*, w którym nową formę podskórną porównano do dożylną pod względem efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz parametrów farmakokinetycznych (*Ismael 2012, Jackish 2015*). W badaniu *HannaH* wykazano porównywalną skuteczność trastuzumabu bez względu na drogę podania. W raporcie oceniającym EMA (*EPAR Herceptin 2013*) stwierdza, że trastuzumab zawarty w postaci do stosowania podskórnego (s.c.) posiada tożsame (*the same*) właściwości fizykochemiczne, biologiczne i immunologiczne oraz jakość, jak trastuzumab zawarty w postaci leku do podawania dożylnego (i.v.) (*EPAR Herceptin 2013, s. 10*). Wybór populacji z rozpoznaniem wczesnego raka piersi HER2-dodatniego do badania porównującego postać s.c. do i.v., zamiast populacji z rakiem rozsiałym, wynika z większej homogeniczności populacji z wczesnym rakiem piersi oraz braku wcześniejszego leczenia chorych w tej grupie (populacja *treatment-naïve*) – z czym wiąże się zaleta mniejszej podatności wyników badania uzyskanych w populacji z wczesnym rakiem piersi na czynniki zakłócające (*EPAR Herceptin 2013, s. 50*); w konsekwencji EMA uznała, że wyniki uzyskane w populacji z wczesnym rakiem piersi mogą być ekstrapolowane na populację z rakiem rozsiałym, na podstawie wyników w zakresie skuteczności klinicznej i danych farmakologicznych (*EPAR Herceptin 2013, s. 50*). Przeprowadzenie pojedynczego badania III fazy, porównującego postać trastuzumabu s.c. do stanowiącej aktualny standard postaci i.v. uznano za właściwe (*is considered adequate*), a wybór wskazania do badania (leczenie neoadjuwant-adjuwant chorych na wczesnego raka piersi) oraz wybór pierwszorzędowych punktów końcowych został zatwierdzony w trakcie *scientific advice*

meetings i w konsekwencji proponowany program kliniczny uznano za odpowiedni do detekcji różnic pomiędzy porównywanymi terapiami (*EPAR Herceptin 2013*, s. 50). Ostatecznie wg EMA w badaniu III fazy wykazano, że trastuzumab s.c. jest nie mniej skuteczny (*non-inferior*) niż trastuzumab w postaci standardowej (i.v.); o skuteczności klinicznej trastuzumabu s.c. świadczy porównywalna częstość uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) po leczeniu neoadjuwantowym chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego; zaakceptowany został wybór pCR jako pierwszorzędowego punktu końcowego oraz ekstrapolacja wyników na populację chorych na raka rozlanego; ogółem porównywalność kliniczną trastuzumabu s.c. do trastuzumabu i.v. uznano za wystarczająco dowiedzioną (*EPAR Herceptin 2013*, s.51).

Odpowiednio do omówionych, pozytywnych wyników oceny EMA, w leczeniu raka piersi trastuzumab s.c. został dopuszczony do obrotu we wskazaniach sformułowanych identycznie do wskazań dla trastuzumabu i.v. (*ChPL Herceptin*). Aktualny stan wiedzy pozwala zatem na uogólnienie wyników badań oceniających pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i.v. na stosowanie pertuzumabu także w skojarzeniu z postacią s.c. Należy przy tym mieć na uwadze, że pertuzumab (podobnie jak obecnie trastuzumab) będzie stosowany także w skojarzeniu ze zróżnicowanymi chemioterapeutykami, które również będą udostępniane pacjentom w nowych, mniej uciążliwych w stosowaniu formacjach.

Uzupełnienie piśmiennictwa:

- ChPL Herceptin*** Charakterystyka produktu leczniczego Herceptin, 150 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji; Charakterystyka produktu leczniczego Herceptin, 600 mg, roztwór do wstrzykiwań w fiolce. Ostatnia aktualizacja: 19/04/2017. Dokument dostępny online:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Ostatni dostęp: 08.08.2017
- EPAR Herceptin 2013*** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report. Herceptin. EMA/CHMP/751770/2012/corr1, 27 June 2013. Dokument dostępny online:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

_Assessment_Report_-_Variation/human/000278/WC500153233.pdf

Ostatni dostę: 08.08.2017

Ismael 2012

Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, Pienkowski T, Lichinitser M, Semiglazov V, Melichar B, Jackisch C. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(9):869-878

Jackish 2015

Jackisch C, Kim SB, Semiglazov V, Melichar B, Pivot X, Hillenbach C, Stroyakovskiy D, Lum BL, Elliott R, Weber HA, Ismael G. Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study. *Ann Oncol* 2015; 26(2):320-325