



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Perjeta (pertuzumab)

we wskazaniu:

leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi
po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem
wznowy
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.10.2019

Data ukończenia: 20 lutego 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniami Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmioty, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CCO	Cancer Care Ontario
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CTH	chemioterapia
DCIS	przedinwazyjny rak przewodowy
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. disease free survival)
DN	działania niepożądane
DRFI	odstęp między wznowami odległymi (ang. distant relapse free interval)
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
EIC	komponent wewnątrzprzewodowy (ang. extensive intraductal component)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC QLQ C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30-item core
ER	receptory estrogenowe
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUSOMA	Europejskie Towarzystwo Specjalistów Raka Piersi (ang. European Society of Breast Cancer Specialists)
FAERS	system raportowania zdarzeń niepożądanych (ang. FDA Adverse Events Reporting System)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HRQL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health related quality of life)
HTH	leczenie hormonalne
HTZ	hormonalna terapia zachowawcza
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IDFS	przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. invasive disease free survival)
IEC	międzynarodowy konsensus grupy ekspertów (ang. International Expert Consensus)
ITT	wyniki w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory
MAP	kinaza aktywowana mitogenami
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba pacjentów w grupie / badaniu
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NMA	metaanaliza sieciowa
NYHA	skala Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. New York Heart Association)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
p	poziom istotności statystycznej
PERT	pertuzumab
PgR	receptory progesteronowe
PI3K	kinaza 3 fosfoinozitolowa
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, typ badań (ang. population, intervention, comparator, outcomes, study design)
PLC	placebo
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
RCT	randomizowane badanie kontrolne (ang. randomized controlled trial)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
REK	Rekomendacja Prezesa Agencji
RT, RTH	radioterapia
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
T-DM1	trastuzumab-emtanzyna
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. Zm.)
TNM	system służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. TNM Classification of Malignant Tumors)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa – Prawo farmaceutyczne	Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 poz. 1510 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
4. Problem decyzyjny	11
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Technologia wnioskowana	12
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	14
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	17
6.1. Opis metodyki.....	17
6.2. Wyniki.....	19
6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo	19
6.2.2. Skuteczność praktyczna	22
7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie.....	23
8. Skuteczność i bezpieczeństwo technologii opcjonalnej.....	24
9. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	25
10. Konkurencyjność cenowa	26
11. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	27
12. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	28
13. Piśmiennictwo	35
14. Załączniki.....	36
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji	36
14.2. Diagram selekcji badań	38

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

30.01.2019, PLD.46434.6262.2018.1.SK

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

Perjeta (pertuzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, fiołka á 14 ml

▪ Wnioskowane wskazanie:

leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy.

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

■■■■■ PLN (koszt 1 fiołki)

■■■■■ PLN (koszt 5 fiołek – 4 cykli)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, fiołki á 14 ml we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W zleceniu wskazano, iż leczenie adjuwantowe obejmować będzie leczenie lekiem Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach. Technologia lekowa, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu.

Problem zdrowotny

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Po zabiegu usunięcia guza piersi, w ramach terapii pooperacyjnej stosuje się radioterapię (RT) oraz leczenie systemowe. Pooperacyjna RT stanowi niezbędną składową leczenia wszystkich chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu z zachowaniem piersi.

Decyzję o zastosowaniu u chorych na raka piersi systemowego leczenia pooperacyjnego podejmuje się na podstawie oceny ryzyka nawrotu (oszacowanego na podstawie znanych czynników rokowniczych), potencjalnej wrażliwości na określony rodzaj leczenia oraz korzyści wynikających z jego zastosowania. Dodatkowo uwzględnia się przewidywane niepożądane działania poszczególnych metod, stan sprawności, współistniejące choroby i indywidualne preferencje chorej. Skuteczność pooperacyjnej CHT zmniejsza się wraz z upływem czasu od zabiegu operacyjnego. W ramach pooperacyjnego leczenia adjuwantowego stosuje się następujące schematy leczenia: HTH, CTH, HTH + CTH, CTH + trastuzumab + HTH, CTH + trastuzumab. Rodzaj pooperacyjnego leczenia systemowego zależy od określonego na podstawie oznaczeń immunohistochemicznych (IHC) biologicznego podtypu raka.

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. W roku 2014 standaryzowany współczynnik zapadalności na raka piersi wyniósł w Polsce 51,6, co stanowiło 22% wszystkich zarejestrowanych nowotworów u kobiet. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, rak piersi był pierwszym pod względem zachorowalności oraz drugim pod względem umieralności nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet w Polsce.

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.

Do najważniejszych czynników klinicznych o znaczeniu rokowniczym należą: wielkość guza, typ histologiczny i stopień złośliwości raka, liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy, stan ER i PgR, naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych, stan HER2 oraz stopień proliferacji na podstawie wskaźnika Ki-67. U chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu czynnikami określającymi ryzyko nawrotu miejscowego są dodatkowo stan marginesu chirurgicznego i obecność komponentu wewnątrzprzewodowego

Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (oznaczana jako cecha HER2+) stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy oraz warunkują celowość zastosowania terapii anty-HER2.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

W opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie MZ obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia. Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w rozdz. 5 niniejszego opracowania.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli 1 badanie RCT: badanie APHINITY, w którym porównywano stosowanie adjuwantowej terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i standardową chemioterapią z adjuwantową terapią trastuzumabem ze standardową chemioterapią i placebo.

W badaniu APHINITY w przeżyciu całkowitym nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami, w grupie PERT odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon wynosił 3,3%, w grupie PLC – 3,7%.

Różnice istotne statystycznie na korzyść grupy pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia (PERT) w porównaniu do grupy placebo + trastuzumab + chemioterapia (PLC) wykazano w zakresie zdarzeń związanych z przeżyciem

wolnym od choroby inwazyjnej (mierzonych zarówno wg definicji pierwszorzędowego jak i drugorzędowego punktu końcowego, odpowiednio HR 0,81 (95% CI: 0,67; 0,99¹) i HR 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99)) oraz w zakresie zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od choroby HR 0,81 (95% CI: 0,67; 0,98) i zdarzeń związanych z odstępem między wznowami HR 0,79 (95% CI: 0,63; 0,99).

W odniesieniu do oceny jakości życia, wartości średnie (oceniane przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30) były podobne pomiędzy grupami terapeutycznymi na początku badania i pozostawały stabilne podczas prowadzenia leczenia (i okresu obserwacji), z wyjątkiem czasowego klinicznie istotnego obniżenia ich wartości w momencie zakończenia terapii taksanami.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu APHINITY, według autorów badania, profil bezpieczeństwa podczas okresu leczenia był podobny w obu porównywanych grupach.

Pierwszorzędowe zdarzenia kardiologiczne wystąpiły u 0,7% pacjentów w grupie PERT i 0,3% w grupie PLC. Niewydolność serca ocenioną w skali NYHA na III lub IV stopień i znaczny spadek frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) stwierdzono u 0,6% pacjentów w grupie PERT i u 0,2% w grupie PLC. W każdej z grup odnotowano po 2 zgony spowodowane przyczynami kardiologicznymi. Po zaprzestaniu terapii objawy ustąpiły (zgodnie z oceną badaczy) u 7 pacjentów w grupie PERT i 4 w grupie PLC. Drugorzędowe zdarzenia kardiologiczne wystąpiły odpowiednio u 2,7% i 2,8% pacjentów.

Najczęściej występującymi (u > 5% pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi 3. lub wyższego stopnia ciężkości były: biegunki, anemia i neutropenia, przy czym największą bezwzględną różnicę pomiędzy porównywanymi grupami stwierdzono w odniesieniu do występowania biegunki (PERT: 9,8% vs PLC: 3,7%).

Spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia ciężkości, najczęściej występowały biegunki (PERT: 71,2% vs PLC: 45,2%) oraz wysypki (PERT: 25,8% vs PLC: 20,3%).

Wg ChPL Perjeta najczęstszymi działaniami niepożądanymi (DN) ogółem (≥ 30%) są: biegunka, łysienie, nudności, uczucie zmęczenia, neutropenia i wymioty, a najczęstszymi DN stopnia 3-4 (≥10%): neutropenia i gorączka neutropeniczna.

Do DN występujących bardzo często (≥1/10) należą: zapalenie nosogardła, gorączka neutropeniczna, neutropenia, leukopenia, anemia, zaburzenia układu immunologicznego (reakcja na wlew), zmniejszenie apetytu, bezsenność, neuropatia obwodowa, bóle głowy, zaburzenia smaku, obwodowa neutropenia czuciowa, zawroty głowy, parestezje, zwiększone łzawienie oczu, uderzenia gorąca, kaszel, krwawienie z nosa, duszność, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, łysienie, wysypka, choroby paznokci, świąd, suchość skóry, ból mięśni, stawów, kończyn, zapalenie śluzówki, obrzęki obwodowe, gorączka, zmęczenie, astenia.

Wśród dodatkowo odnalezionych doniesień dotyczących bezpieczeństwa produktu Perjeta (FDA) raportowano występowanie: obrzęku naczynioruchowego oraz zespołu rozpadu guza. Ponadto, w latach 2012-2108 zaraportowano łącznie 4 150 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 2 944 ciężkich i 556 zgonów. Wśród najczęściej raportowanych zdarzeń wystąpiła: biegunka (18%), zgon (8%) i wysypka (8%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W opinii eksperta, ankietowanego przez Agencję, „dodanie pertuzumabu do chemioterapii i trastuzumabu nie zwiększa znamiennej większości niepożądanych działań (wyjątek – biegunka). Proporcja korzyści klinicznych wobec ryzyka powikłań jest zbliżona do leczenia z udziałem chemioterapii i trastuzumabu”.

EMA w swoim raporcie oceniającym wskazała, że pacjenci z HER2 dodatnim wczesnym rakiem piersi, dzięki rozwojowi dostępnych terapii, mają całkiem dobre rokowania, co zostało również wykazane w badaniu APHINITY. Zgodnie z raportem EMA, uważa się, że stosunek między korzyściami a ryzykiem wynikającym ze stosowania pertuzumabu w zarejestrowanym wskazaniu został uznany za korzystny

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak informacji odnoszących się do liczby pacjentów, u których można byłoby zastosować ocenianą technologię lekową, wyliczenia kosztów terapii pertuzumabem przedstawiono na jednego pacjenta.

Koszty 4 cykli terapii pertuzumabem 1 pacjenta wynosi ██████████ PLN netto wg zlecenia MZ, 57 834,00 PLN brutto wg aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 01.01.2019 r. lub 46 334,35 PLN wg komunikatu DGL za okres I-X.2018 r.

¹ Obliczenia własne Agencji (patrz. tab. 10 rozdz. 6.2.1)

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla pertuzumabu mogą być wszystkie substancje czynne wymienione w wytycznych klinicznych, które nie są aktualnie refundowane w Polsce w rozpoznaniu C50.

W związku z powyższym, uznano, iż alternatywnym leczeniem dla pertuzumabu może być neratynib, jednakże tylko w odniesieniu do pacjenta z wczesną postacią raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i cechą HER2+ i zajęciem węzła chłonnego. We wniosku dołączonym do zlecenia MZ nie wskazano, że przedmiotowy pacjent ma zajęcie węzła chłonnego, dlatego uznano, że w rozważanym przypadku nie ma aktywnego leczenia alternatywnego.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem otrzymanym dnia 30.01.2019 r., znak PLD.46434.6262.2018.1.SK, Minister Zdrowia zlecił Agencji, na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Perjeta (pertuzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, fiolka á 14 ml we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W zleceniu wskazano, iż leczenie adjuwantowe obejmować będzie leczenie lekiem Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem.

W związku z wątpliwościami dotyczącymi planowanych ilości podań, ilości cykli leczenia, sposobu dawkowania produktu leczniczego Perjeta oraz sposobu finansowania produktu leczniczego Herceptin, pismem z dnia 8.02.2019 r., znak OT.422.10.2019.KMu.8 Agencja zwróciła się do Ministra Zdrowia z prośbą o doprecyzowanie zlecenia. Pismem z dnia 11.02.2019 r, znak PLD.46434.6262.2018.3.SK, Minister Zdrowia wskazał, iż wniosek, którego dotyczy powyższe zlecenie dotyczy 4 podań odpowiadających 4 cyklom leczenia. Jednocześnie poinformował, że pacjent, którego dotyczy powyższe zlecenie „został zakwalifikowany do programu lekowego B.9 Leczenie raka piersi (ICD-10 C50): „Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem”; po zabiegu operacyjnym pacjent kontynuuje leczenie Herceptyną (trastuzumab)”.

Produkt leczniczy Perjeta (pertuzumab) był przedmiotem oceny Agencji:

- w roku 2013: w ramach programu lekowego „ Leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z uogólnionym rakiem piersi i obecnością przerzutów w narządach trzewnych” – zarówno Rada Przejrzystości i Prezes Agencji uznali za zasadne objęcie refundacją powyższej technologii medycznej (SRP 262/2013, REK 178/2013);
- w roku 2015: w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10: C50)” - objęcie refundacją powyższej technologii medycznej Rada Przejrzystości uznała za zasadne (SRP 165/2015), natomiast Prezes Agencji za niezasadne (REK 104/2015);
- w roku 2017: w ramach programu lekowego: „Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10: C50)” – zarówno Rada Przejrzystości i Prezes Agencji uznali za niezasadne objęcie refundacją powyższej technologii medycznej (SRP 90/2017, SRP 91/2017, SRP 92/2017, REK 55/2017).

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Epidemiologia

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 (PTOK 2014).

W roku 2014 w Polsce standaryzowany współczynnik zapadalności na raka piersi wyniósł w Polsce 51,6, co stanowiło 22% wszystkich zarejestrowanych nowotworów u kobiet (KRN 2016).

Wraz ze wzrostem zapadalności odnotowuje się równocześnie spadek współczynnika śmiertelności w grupie wiekowej kobiet 20-49 lat 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). Związane jest to ze zmianą struktury zaawansowania wykrywanych i rejestrowanych nowotworów piersi - częściej wykrywane są nowotwory we wczesnym stadium (Smaga 2014). W 2010 roku odnotowano w Polsce ogółem 5 226 zgonów z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności: 13,7/100 000). W roku 2012 współczynnik umieralności na raka piersi wśród kobiet w Polsce wyniósł - 14,1 (5 574 zgony), a w roku 2013 - 14,5 (5 816 zgonów), zaś w 2014 - 14,77 (5975 zgonów) (KRN 2017).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, rak piersi był pierwszym pod względem zachorowalności oraz drugim pod względem umieralności nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet w Polsce: w 2014 roku zarejestrowano 17 506 nowych zachorowań na raka piersi i 6 965 zgonów z powodu tego nowotworu (KRN 2016).

Etiologia i patogenez

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończony urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zachowawcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2).

Rokowanie

Ocena zaawansowania oraz czynników rokowniczych i predykcyjnych (PTOK 2014)

U chorych leczonych pierwotnie z założeniem radykalnym (stadium wczesnego zaawansowania lub zaawansowania miejscowego) obowiązuje ocena zaawansowania klinicznego według anatomicznej klasyfikacji TNM z 2009 roku.

Charakterystyka TNM, łącznie z oceną innych czynników klinicznych, umożliwia określenie rokowania. Do najważniejszych czynników klinicznych o znaczeniu rokowniczym (określenie ryzyka nawrotu lub zgonu) należą:

- wielkość guza;
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka;
- liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy;
- stan ER i PgR;
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- stan HER2;
- stopień proliferacji na podstawie wskaźnika Ki-67.

U chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu czynnikami określającymi ryzyko nawrotu miejscowego są dodatkowo stan marginesu chirurgicznego i obecność komponentu wewnątrzprzewodowego (ang. extensive intraductal component, EIC).

Najważniejszym czynnikiem predykcyjnym (określenie przewidywanej odpowiedzi na leczenie) u chorych na raka piersi jest stan receptorów steroidowych (ER i PgR). Chore bez ekspresji ER i PgR są niepodatne na leczenie hormonalne (HTH), natomiast ich ekspresja wiąże się z mniejszą wrażliwością na chemioterapię (CTH) i lepszym rokowaniem.

Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (w dalszej części rozdziału oznaczane jako cecha HER2+) stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy oraz warunkują celowość zastosowania terapii anty-HER2.

Naciekanie przez nowotwór okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych stanowi niezależny niekorzystny czynnik rokowniczy, bez względu na obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych.

Obraz kliniczny

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe:

- guz piersi wyczuwalny palpacyjnie;
- zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka;
- wciągnięcie skóry lub brodawki;
- zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
- wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty);
- zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy”);
- poszerzenie żył skóry sutka;
- owrzodzenie skóry sutka;
- powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

Leczenie i cele leczenia

Po zabiegu usunięcia guza piersi, w ramach terapii pooperacyjnej stosuje się radioterapię (RT) oraz leczenie systemowe. Pooperacyjna RT stanowi niezbędną składową leczenia wszystkich chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu z zachowaniem piersi.

Decyzję o zastosowaniu u chorych na raka piersi systemowego leczenia pooperacyjnego podejmuje się na podstawie oceny ryzyka nawrotu (oszacowanego na podstawie znanych czynników rokowniczych), potencjalnej wrażliwości na określony rodzaj leczenia oraz korzyści wynikających z jego zastosowania. Dodatkowo uwzględnia się przewidywane niepożądane działania poszczególnych metod, stan sprawności, współistniejące choroby i indywidualne preferencje chorej. Skuteczność pooperacyjnej CHT zmniejsza się wraz z upływem czasu od zabiegu operacyjnego. W ramach pooperacyjnego leczenia adiuwantowego stosuje się następujące schematy leczenia: HTH, CTH, HTH + CTH, CTH + trastuzumab + HTH, CTH + trastuzumab. Rodzaj pooperacyjnego leczenia systemowego zależy od określonego na podstawie oznaczeń immunohistochemicznych (IHC) biologicznego podtypu raka.

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Perjeta, zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Perjeta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, fiołka á 14 ml, kod EAN: 5902768001006
Kod ATC	L01XC13 (leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne)
Substancja czynna	pertuzumab
Wnioskowane wskazanie	leczenie adiuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy
Dawkowanie	5 fiołek na 4 podania, pierwsze podanie 2 fiołki, kolejne podania co 3 tygodnie 1 fiołka
Droga podania	włew dożylny
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	4 podania (4 cykle)

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pertuzumab 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 pertuzumab 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 pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (ADCC).
--	---

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Perjeta]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data pierwszego dopuszczenia do obrotu: 4.03.2013 r. (EMA) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8.12.2017 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Rak piersi we wczesnym stadium</u> Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy; • leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy. <p><u>Rak piersi z przerzutami</u> Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.</p>
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu.

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 6 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od 3 z nich.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 3. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg ekspertów klinicznych

Skutki następstw HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	[REDAKTOWANE]	dr hab. n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	x	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	x	x
Niezdolność do pracy	x	x	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x	
Obniżenie jakości życia	x	x	x

Prof. Maciej Krzakowski wskazał, iż „wymienione stany mogą występować w przebiegu nowotworu złośliwego”. Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE], „u chorych po radykalnym leczeniu miejscowym leczenie uzupełniające (adjuwantowe) ma na celu przede wszystkim zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w postaci przerzutów. Uogólnienie nowotworu nieuchronnie prowadzi do zgonu, dlatego też ta forma terapii ma kluczowe znaczenie dla przyszłości leczonych pacjentek”. Dr. Joanna Streb wskazała, że „u pacjentek po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy głównym celem dalszego leczenia jest uniknięcie wystąpienia przerzutów odległych. Przejście choroby w stadium rozsiewu prowadzi nieuchronnie do stałego pogarszania sprawności chorego, znaczącego obniżenia jakości życia, a ostatecznie do przedwczesnego zgonu chorego”.

Tabela 4. Rokowanie pacjentów i konsekwencje choroby wg ekspertów klinicznych

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	[REDAKTOWANE]	dr hab. n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej
Rokowania pacjentów		
„Rokowanie chorych na wczesnego raka piersi zależy od konfiguracji cech pTNM (stopnie I-III – odpowiednio – 95%-52% przeżyć 5-letnich) oraz dodatkowych czynników ryzyka nawrotu. Współwystępowanie cechy HER2/+/- oraz zajęcia pachowych węzłów chłonnych i innych czynników (np. nieobecność ekspresji receptorów hormonalnych, wysoki wskaźnik proliferacji, wiek poniżej 35. roku życia) zmniejsza prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego (stopień pogorszenia związany z liczbą niekorzystnych czynników).”	„Nadekspresja receptora HER2 jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym i wiąże się z wyższym odsetkiem nawrotów i zwiększoną umieralnością. Zastosowanie trastuzumabu w leczeniu adjuwantowym pozwoliło na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o około 50%. Pomimo to, szacuje się, że u około 25% chorych dochodzi do nawrotu i uogólnienia nowotworu. W przypadku obecności dodatkowych niekorzystnych czynników rokowniczych, wzrasta prawdopodobieństwo nawrotu choroby i jej uogólnienia. Zastosowanie w leczeniu adjuwantowym skojarzonego leczenia anti-HER2 (pertuzumab i trastuzumab) u chorych o wysokim ryzyku wznowy pozwoliło na istotnie znamienne wydłużenie przeżycia bez cech progresji. W badaniu von Minckwitza z 2017 roku w ponad 4-letnim okresie obserwacji stwierdzono 19% zmniejszenie ryzyka wznowy i zgonu	„Nadekspresja receptora HER2 związana jest z bardziej agresywnym przebiegiem choroby oraz wysokim odsetkiem nawrotów i zwiększoną śmiertelnością. Zastosowanie leczenia adjuwantowego celowanego na receptor HER pozwala na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby. W przypadku występujących dodatkowo czynników ryzyka, takich jak zajęcie węzłów chłonnych lub duża masa guza pierwotnego znacząco wzrasta ryzyko wznowy nowotworu i jego przejście w stadium przerzutowe, co może prowadzić do przedwczesnego zgonu pacjenta. Leczenie adjuwantowe z zastosowaniem skojarzenia leków anti HER2 – trastuzumab, pertuzumab w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem choroby pozwala na istotne wydłużenie przeżycia i zmniejszenie ryzyka rozwoju przerzutów odległych.”

	w grupie chorych otrzymującej pertuzumab (HR = 0,81, p=0,046), ale przeżycia całkowite (OS) dla pertuzumabu vs placebo wynosiły odpowiednio 8,0 i 9,8%, p=0,46”	
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby		
„Rak piersi w stadium wczesnego zaawansowania w okresie pooperacyjnym nie powoduje typowych objawów choroby (w zależności od indywidualnych cech może występować – przykładowo – ograniczenie ruchomości kończyny górnej po stronie operowanej, ból w okolicy blizny pooperacyjnej, ogólne osłabienie związane z leczeniem).”	„U chorych na raka piersi w trakcie leczenia uzupełniającego mogą występować objawy niepożądane związane z leczeniem, których skutki są ogólnie znane. U części chorych, szczególnie u tych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, w tym z nadekspresją HER2 należy się liczyć z możliwością progresji choroby i wystąpieniem przerzutów, co nieuchronnie prowadzi do śmierci. Przebieg choroby w stadium uogólnienia prowadzi do stałego pogarszania sprawności chorego i jakości życia a objawy są zależne od lokalizacji przerzutów. Oceniając objawy niepożądane związane z dołączeniem pertuzumabu do dotychczas standardowego postępowania należy przede wszystkim mieć na uwadze zwiększony odsetek biegunek.”	„Rak piersi z nadekspresją receptora HER2 związany jest z bardziej agresywnym przebiegiem choroby oraz wysokim odsetkiem nawrotów i zwiększoną śmiertelnością. U chorych po radykalnym zabiegu operacyjnym oczekiwane jest uzyskanie pełnego wyleczenia. U części pacjentów z wyjściowo dużą masą guza i/lub zajęciem węzłów chłonnych pachowych wzrasta ryzyko wznowy i wystąpienia przerzutów odległych. Choroba w stadium rozsiewy prowadzi do stałego pogarszania się sprawności chorego, zarówno psychicznej jak i fizycznej oraz społecznej [...]. Rozwój choroby przerzutowej prowadzi do zgonu.”

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		dr hab. n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	x		
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia			
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x	x	x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość			

Ponadto prof. Maciej Krzakowski doprecyzował, iż „uzupełniające leczenie pooperacyjne może zwiększyć szansę wyleczenia chorych na raka piersi”. [redacted] wskazała, iż „zgodnie z wynikami badania APHINITY dołączenie pertuzumabu do standardowej terapii uzupełniającej (trastuzumab + chemioterapia) w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi wiąże się ze znaczącą poprawą w zakresie przeżycia bez nawrotu choroby przy korzystnym profilu toksyczności. W badaniu wykazano także, że dołączenie pertuzumabu nie wpłynęło na pogorszenie jakości życia w porównaniu do grupy chorych leczonych standardowo”. Dr. Joanna Streb uzasadniła, że „zgodnie z wynikami przedstawionymi w badaniu APHINITY dodatnie pertuzumabu do standardowej terapii adjuwantowej u pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi wiąże się z poprawą w zakresie przeżycia bez choroby inwazyjnej przy korzystnym profilu bezpieczeństwa terapii. Jakość życia pacjentów w zakresie funkcjonowania była podobna pomiędzy obiema grupami [...]”

Tabela 6. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem / po rozpoczęciu leczenia ocenianą technologią)

Ekspert/uzyskany stan		prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej				dr hab. n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	x	x	x	x	x	x
	Jakieś problemy z chodzeniem						
	Brak możliwości chodzenia						
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką	x	x	x	x	x	x
	Jakieś problemy z samoopieką						
	Brak możliwości mycia lub ubierania się						
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	x	x	x	x	x	x
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych						
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych						
Ból / dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	x	x	x	x		x
	Umiarkowany ból lub dyskomfort					x	
	Krańcowy ból lub dyskomfort						
Niepokój / przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia						x
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	x	x	x	x	x	
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie						

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pertuzumabem w leczeniu adjuwantowym HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 7-8 lutego 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z HER2 dodatnim rakiem piersi, po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Terapia adjuwantowa pertuzumabem (produkt leczniczy Perjeta), podawanym dożylnie, stosowanym w skojarzeniu z trastuzumabem. W przypadku braku badań dotyczących ww. skojarzenia włączano badania w których interwencją stanowiło skojarzenie z co najmniej pertuzumabem i trastuzumabem.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa podane dla ww. populacji	Punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	Badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla skuteczności klinicznej i praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)*; • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją; • prospektywne badania obserwacyjne; • badania retrospektywne. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • opisy i serie przypadków; • prace pogładowe; • przeglądy niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim; • publikacje dostępne w pełnym tekście. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych; • badania opublikowane jedynie w postaci protokołu z badań (dotyczące tyko metodyki).

*poszukiwano także wytycznych klinicznych (dla których wyniki opisano w rozdziale 12. niniejszego opracowania).

Selekcję badań wykonało 4 analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 1 badanie RCT: badanie APHINITY, w którym porównywano stosowanie adjuwantowej terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i standardową chemioterapią z adjuwantową terapią trastuzumabem ze standardową chemioterapią i placebo.

Należy zauważyć, że kryteria selekcji oraz selekcję przeprowadzono przed otrzymaniem pisma MZ, w którym wskazano, że pacjent, którego dotyczy zlecenie MZ „został zakwalifikowany do programu lekowego B.9 Leczenie raka piersi (ICD-10 C50): „Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem”; po zabiegu operacyjnym pacjent kontynuuje leczenie Herceptyną (trastuzumab)”. Nie wskazano jednak czy pacjent ten odpowiada na leczenie trastuzumabem oraz czy w przypadku włączenia leczenia pertuzumabem pozostanie w programie lekowym. Biorąc pod uwagę, iż kryteria wykluczenia w badaniu APHINITY obejmują wcześniejsze leczenie anty-HER2 lub biologiczną terapię przeciwnowotworową lub immunoterapię, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa pertuzumabu przedstawione

w niniejszym opracowaniu mogą nie odzwierciedlać wyników uzyskanych u pacjenta, którego dotyczy zlecenie MZ.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania APHINITY.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>APHINITY NCT01358877 (von Minckwitz 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann-La Roche, Genentech Inc.</p>	<p>Prospektywne, dwuramiennie, randomizowane, wieloośrodkowe (549 ośrodków), międzynarodowe (43 kraje), podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne z grupą kontrolną, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pertuzumabu jako adjuwantowej terapii dodanej do chemioterapii stosowanej z trastuzumabem z placebo dodanym do chemioterapii stosowanej z trastuzumabem, jako terapii adjuwantowej w leczeniu pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rok (52 tygodnie) stosowania terapii + 10 lat obserwacji <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PERT: pertuzumab podawany dożylnie: pierwsze podanie 840 mg (dawka nasycająca), następnie 420 mg podawane co 3 tygodnie; trastuzumab: dawka nasycająca 8 mg/kg, następnie 6 mg/kg podawane co 3 tygodnie; chemioterapia (CTH); PLC: placebo: pierwsze podanie 840 mg, następnie 420 mg podawane co 3 tygodnie; trastuzumab: dawka nasycająca 8 mg/kg, następnie 6 mg/kg podawane co 3 tygodnie; chemioterapia (CTH). <p>Zarówno pertuzumab / placebo i trastuzumab stosowano w max 18 cyklach. W obu ramionach stosowano chemioterapię opartą na antracyklinach (CTH zawierająca antracykliny: 3-4 cykle + CTH zawierająca taksany: 3-4 cykle) lub niezawierającą antracyklin (docetaksel + karboplatyna: 6 cykli).</p> <p>Standardowa terapia endokrynną była podawana po zakończeniu CTH. W przypadku wskazań medycznych, po zakończeniu CTH była rozpoczynana radioterapia.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat; pacjenci z nieprzerzutowym, inwazyjnym, dokładnie usuniętym rakiem piersi, z histologicznie potwierdzoną cechą HER2+; pacjenci z obustronnym inwazyjnym rakiem piersi byli włączani, jeśli obie zmiany były HER2+; zajęcie węzłów lub brak zajęcia węzłów w przypadku średnicy guza \geq 1,0 cm; okres między zabiegiem operacyjnym a podaniem pierwszej dawki CTH: nie dłuższy niż 8 tyg.; wyjściowa frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF): co najmniej 55%. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza obecność inwazyjnego raka piersi; obecność innego raka niż rak piersi w okresie 5 lat poprzedzających randomizację, z wyjątkiem: raka szyjki macicy lub okrężnicy in situ, czerniaka in situ, raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry; wcześniejsza chemioterapia lub radioterapia raka; wcześniejsze leczenie anty-HER2 lub biologiczna terapia przeciwnowotworowa lub immunoterapia; współistniejące poważne choroby wpływające na zaburzenie planowanego leczenia, szczególnie poważna choroba sercowo-naczyniowa lub ciężkie zaburzenia płucne. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PERT: 2 400, PLC: 2 404* 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. invasive disease-free survival, iDFS), definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego jednego z następujących zdarzeń (określanych jako zdarzenia choroby inwazyjnej): nawrót inwazyjnego ipsilateralnego (położonego po tej samej stronie ciała, tożsamostronnego) guza sutka, nawrót miejscowej inwazyjnej ipsilateralnej choroby, odległe nawroty choroby, kontralateralny (przeciwstronny) inwazyjny rak piersi lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS), przeżycie wolne od objawów choroby (ang. disease-free survival, DFS), przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, w tym wystąpienie drugiego pierwotnego raka innego niż rak piersi, zgodnie z definicją STEEP; odstęp między wznowami (ang. relapse-free interval) odstęp między wznowami odległymi (ang. distant-relapse-free interval, DRFI) bezpieczeństwo, jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health-related quality of life, HRQL).

* Do ramienia placebo zrandomizowano 2 405 pacjentów, jednakże 1 pacjent został wykluczony z powodu fałszowania danych osobowych.

Ocena jakości i ograniczenia badań włączonych do przeglądu:

Analitycy Agencji przeprowadzili ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniu randomizowanym APHINITY zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Większość ryzyk oceniono na niskie, jedynie ryzyko związane z utajeniem kodu randomizacji oceniono na niejasne (w publikacji nie odniesiono się do tej kwestii).

Tabela 9. Ocena błędów systematycznych wg Cochrane Handbook

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowa- nia	Inny
	Losowy przydział do grup	Utajnienie kodu randomizacji					
APHINITY	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia włączonego badania:

- w kryteriach wyłączenia wskazano: wcześniejsze leczenie anti-HER2 lub biologiczna terapia przeciwnowotworowa lub immunoterapia, co oznacza, że wnioskowany pacjent nie kwalifikowałby się do badania, gdyż zgodnie z pismem MZ, jest zakwalifikowany do programu lekowego B.9 Leczenie raka piersi (ICD-10 C50): „Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem” i po zabiegu operacyjnym pacjent kontynuuje leczenie trastuzumabem. W związku z tym, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa pertuzumabu przedstawione w badaniu APHINITY mogą nie odzwierciedlać wyników uzyskanych u pacjenta, którego dotyczy zlecenie MZ.
- nie podawano szczegółowych wyników dotyczących jakości życia (oceniane przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30).

6.2. Wyniki

6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Skuteczność

Mediana okresu obserwacji populacji ITT (intention-to-treat) w badaniu APHINITY wyniosła 45,5 miesiąca. Odsetki 3-letniego przeżycia bez zdarzeń (tab. 11) podawano na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności (APHINITY) – pacjenci ze zdarzeniem

Punkt końcowy	Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia N=2400	Placebo + trastuzumab + chemioterapia N=2404	HR (95% CI)	wartość p
	n (%)			
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (invasive-disease-free survival) - pierwszorzędowy	171 (7,1)	210 (8,7)	0,81 (0,66; 1,00) ^c	0,045
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej w tym drugi pierwotny rak niebędący rakiem piersi (STEEP invasive-disease-free survival) - drugorzędowy	189 (7,9)	230 (9,6)	0,82 (0,68; 0,99)	0,043
Przeżycie całkowite (overall survival ^A)	80 (3,3)	89 (3,7)	0,89 (0,66; 1,21)	0,47
Przeżycie wolne od choroby (disease-free survival)	192 (8,0)	236 (9,8)	0,81 (0,67; 0,98)	0,033
Odstęp między wznowami (recurrence-free interval)	138 (5,8)	173 (7,2)	0,79 (0,63; 0,99)	0,043
Odstęp między wznowami odległymi ^B (distant recurrence-free interval)	119 (5,0)	145 (6,0)	0,82 (0,64; 1,04)	0,101

^A pierwsza z dwóch zaplanowanych w protokole badania analiz okresowych

^B w publikacji wskazano również zdarzenia związane z wystąpieniem przerzutów odległych, które raportowano jako pierwsze wśród zdarzeń związanych z wystąpieniem choroby inwazyjnej: w grupie PERT 112 (4,7%) pacjentów, w grupie PLC 139 (5,8%) pacjentów.

^C w tabeli podano przedział ufności wskazany w publikacji źródłowej, w której wyniki analizowanego punktu końcowego interpretowano jako istotne statystycznie; w ramach weryfikacji przeprowadzono obliczenia własne, które potwierdziły istotność statystyczną wyników (95% CI: 0,67; 0,99).

W przeżyciu całkowitym nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami, w grupie PERT odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon wynosił 3,3%, w grupie PLC – 3,7%. Różnice istotne

statystycznie na korzyść grupy pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia (PERT) w porównaniu do grupy placebo + trastuzumab + chemioterapia (PLC) wykazano w zakresie zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od choroby inwazyjnej (mierzonych zarówno wg definicji pierwszorzędowego jak i drugorzędowego punktu końcowego, odpowiednio HR 0,81 (95% CI: 0,67; 0,99²) i HR 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99)) oraz w zakresie zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od choroby HR 0,81 (95% CI: 0,67; 0,98) i zdarzeń związanych z odstępem między wznowami HR 0,79 (95% CI: 0,63; 0,99).

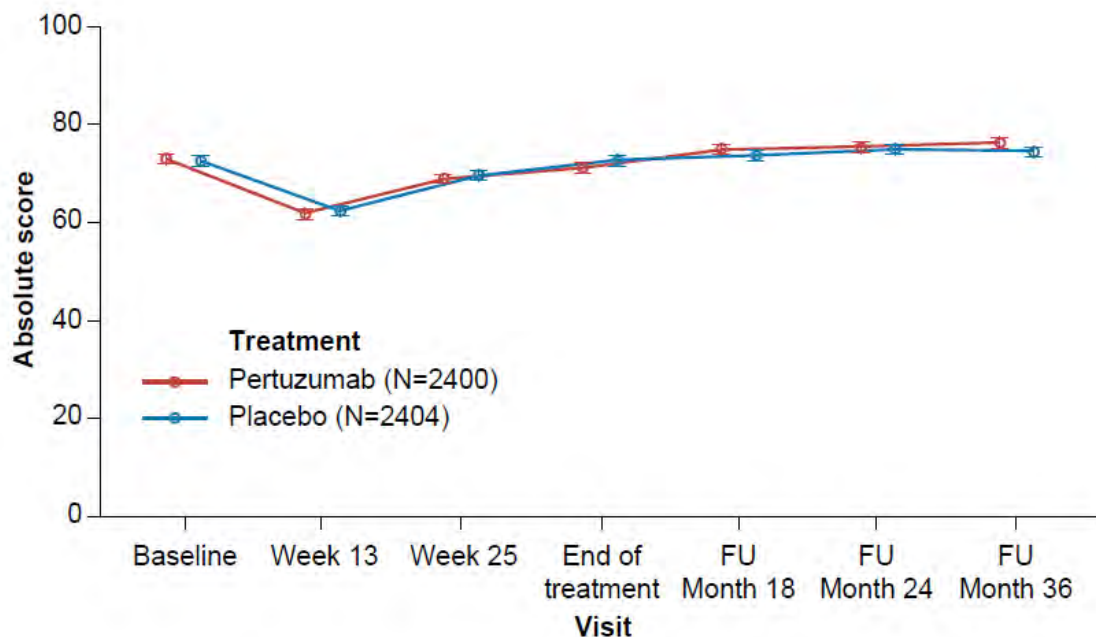
Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności (APHINITY) – odsetek pacjentów bez zdarzenia

Punkt końcowy		Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia N=2400	Placebo + trastuzumab + chemioterapia N=2404
		%	
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (invasive-disease-free survival) - pierwszorzędowy	rocznego	98,6	98,8
	2-letniego	96,4	95,7
	3-letniego	94,1	93,2
	4-letniego ^A	92,3	90,6
3-letnie przeżycie wolne od choroby (disease-free survival)		93,4	92,3
3-letnie przeżycie wolne od choroby inwazyjnej w tym drugi pierwotny rak niebędący rakiem piersi (STEEP invasive-disease-free survival) - drugorzędowy		93,5	92,5
3-letni odstęp między wznowami (recurrence-free interval)		95,2	94,3
3-letni odstęp między wznowami odległymi (distant recurrence-free interval)		95,7	95,1

^A szacunkowa wartość - mediana okresu obserwacji wynosiła 45,5 miesiąca

Najniższe odsetki pacjentów bez zdarzenia w okresie 3-letnim dotyczyły przeżycia wolnego od choroby w grupach PERT i PLC wyniosły odpowiednio 93,4% i 92,3%. Natomiast najwyższe – odstęp między wznowami odległymi – w grupach PERT i PLC wyniosły odpowiednio 95,7% i 95,1%. Szacunkowa wartość odsetku przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej po 4 latach wyniosła 92,3% w grupie PERT w porównaniu z 90,6% w grupie PLC.

² Obliczenia własne Agencji (patrz. tab. 10)



Rycina 1. Wyniki analizy skuteczności - jakość życia (APHINITY) Źródło: von Minckwitz 2017

Jak wskazano w badaniu (APHINITY), wartości średnie dotyczące jakości życia (oceniane przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30) były podobne pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi na początku badania i pozostawały stabilne podczas prowadzenia leczenia (i okresu obserwacji), z wyjątkiem czasowego klinicznie istotnego obniżenia ich wartości w momencie zakończenia terapii taksanami (tydzień 13). Według danych z raportów EMA i CADTH z 2018 r., spadek ten wyniósł -11,2 (95% CI -12,2; -10,2) w grupie PERT i -10,2 (95% CI -11,1; -9,2) w grupie PLC. Natomiast różnice pomiędzy średnimi wynikami pomiędzy grupą PERT i PLC nie były istotne statystycznie. [AR EMA 2018, CADTH 2018]

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo oceniano u pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pertuzumabu (grupa PERT) lub otrzymali chemioterapię lub trastuzumab (grupa PLC).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (von Minckwitz 2018)

Punkt końcowy		PERT N=2 364 (% pacjentów)	PLC N=2 405 (% pacjentów)
Zdarzenia niepożądane \geq 3 stopnia		1 518 (64,2%)	1 379 (57,3%)
Poszczególne zdarzenia niepożądane \geq 3 stopnia	neutropenia	385 (16,3%)	377 (15,7%)
	gorączka neutropeniczna	287 (12,1%)	266 (11,1%)
	obniżona liczba neutrofilów	228 (9,6%)	230 (11,1%)
	biegunka	232 (9,8%)	90 (3,7%)
	anemia	163 (6,9%)	113 (4,7%)
Śmiertelne zdarzenia niepożądane		18 (0,8%)	20 (0,8%)
Pierwszorzędowe zdarzenia kardiologiczne		17 (0,7%)	8 (0,3%)
Niewydolność serca (klasa NYHA III lub IV) i znaczny spadek LVEF		15 (0,6%)	6 (0,2%)
Zgon spowodowany lub prawdopodobnie spowodowany przyczynami sercowymi		2 (0,1%)	2 (0,1%)
Drugorzędowe zdarzenia kardiologiczne - ogółem		64 (2,7%)	67 (2,8%)

Punkt końcowy	PERT N=2 364 (% pacjentów)	PLC N=2 405 (% pacjentów)
Drugorzędowe zdarzenia kardiologiczne – identyfikowane automatycznie zgodnie z oceną LVEF	50 (2,1%)	47 (2,0%)
Drugorzędowe zdarzenia kardiologiczne – identyfikowane przez kardiologiczną radę doradczą	14 (0,6%)	20 (0,8%)


Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia ciężkości stwierdzono u 64,2% pacjentów w grupie PERT i u 57,3% pacjentów w grupie PLC. Najczęściej występującymi (u > 5% pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi 3. lub wyższego stopnia ciężkości były: biegunki, anemia i neutropenia. Największą bezwzględną różnicę pomiędzy porównywanymi grupami stwierdzono w odniesieniu do występowania biegunki (PERT: 9,8% vs PLC: 3,7%). Natomiast, w okresie stosowania ocenianej terapii (pertuzumabu / placebo), po zaprzestaniu CTH, zdarzeni niepożądane stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u odpowiednio PERT: 0,5% i PLC: 0,2% pacjentów.

Spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia ciężkości, najczęściej występowały biegunki (PERT: 71,2%, PLC: 45,2%) oraz wysypki (PERT: 25,8%, PLC: 20,3%).

Pierwszorzędowe zdarzenia kardiologiczne wystąpiły u 17 pacjentów (0,7%) w grupie PERT i 8 pacjentów (0,3%) w grupie PLC (95% CI dla różnicy pomiędzy grupami: od 0,0 do 0,8). Niewydolność serca ocenioną w skali NYHA na III lub IV stopień i znaczny spadek frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) stwierdzono u 15 pacjentów (0,6%) w grupie PERT i u 6 pacjentów (0,2%) w grupie PLC. W każdej z grup odnotowano po 2 zgony spowodowane przyczynami kardiologicznymi. Po zaprzestaniu terapii objawy ustąpiły (zgodnie z oceną badaczy) u 7 pacjentów w grupie PERT i 4 w grupie PLC. Drugorzędowe zdarzenia kardiologiczne wystąpiły u 64 pacjentów (2,7%) w grupie PERT i u 67 pacjentów (2,8%) w grupie PLC (95% CI dla różnicy pomiędzy grupami: -1,0 do 0,9).

6.2.2. Skuteczność praktyczna

Tabela 13. Skuteczność praktyczna wg ekspertów klinicznych

prof. dr hab. n.med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		dr hab. n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej
„Stosowanie pertuzumabu w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego chorych na raka piersi z cechą HER2+/+ i czynnikami dużego ryzyka nawrotu choroby jest związane z niewielkimi korzyściami w porównaniu z chemioterapią i trastuzumabem lub chemioterapią, hormonoterapią i trastuzumabem. W badaniu z losowym doбором chorych APHINITY (von Minckwitz i wsp. N Engl J Med 2017; 377: 122-131) dodanie pertuzumabu do trastuzumabu i chemioterapii przyczyniło się do <u>nieznamiennego</u> zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby w okresie 3 lat (zajęcie 1-3 węzłów chłonnych pachy – zmniejszenie ryzyka o 27%, zajęcie 4 lub większej liczby węzłów chłonnych pachy – zmniejszenie ryzyka o 21%). W całej populacji chorych z zajęciem węzłów chłonnych pachy zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby podczas 3 lat wyniosło 23% (różnica <u>niezamienna</u>). Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (Jassem i wsp. Rak piersi. Onkol Prakt Klin 2018; 4: 210-256) zawierają stwierdzenie, że „korzyść z kojarzenia w leczeniu uzupełniającym trastuzumabu z ..., pertuzumabem i ... jest względnie niewielka.”	„Skuteczność kliniczna była oceniana w badaniu APHINITY porównującym skuteczność dołączenia pertuzumabu do terapii standardowej obejmującej trastuzumab z chemioterapią u chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi w leczeniu adjuwantowym. Wyniki powyższego badania wykazały istotnie statystyczną poprawę wyników leczenia chorych otrzymujących poza standardowym leczeniem również pertuzumab. Ryzyko wznowy lub zgonu było o 19% niższe w grupie chorych otrzymujących pertuzumab: HR = 0,81 (95% CI: 0,66; 1,00), p=0,045. Wśród chorych z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych wyniki badania wskazywały na wyższą skuteczność takiego postępowania: 23% redukcji ryzyka wznowy, HR=0,77 (95% CI: 0,62; 0,96), p=0,02 (von Minckwitz, 2017).”	„Efektywność pertuzumabu była oceniana w badaniu APHINITY. Wyniki powyższego badania wskazują na istotną statystycznie i znaczącą klinicznie poprawę wyników leczenia chorych wynikającą z dołączenia pertuzumabu do standardowego postępowania w porównaniu do terapii trastuzumabem i chemioterapią. W badaniu wykazano 19% zmniejszenie ryzyka wznowy choroby lub zgonu w grupie chorych otrzymujących pertuzumab w porównaniu do pacjentów leczonych placebo. Wśród pacjentów z przerzutami do ww. chłonnych wyniki wskazywały na wyższą skuteczność takiego postępowania – 23% redukcji wznowy.”

7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Perjeta, najczęstszymi działaniami niepożądanymi (DN) ogółem ($\geq 30\%$) są: biegunka, łysienie, nudności, uczucie zmęczenia, neutropenia i wymioty, a najczęstszymi DN stopnia 3-4 ($\geq 10\%$): neutropenia i gorączka neutropeniczna.

Do DN występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zapalenie nosogardła, gorączka neutropeniczna, neutropenia, leukopenia, anemia, zaburzenia układu immunologicznego (reakcja na wlew), zmniejszenie apetytu, bezsenność, neuropatia obwodowa, bóle głowy, zaburzenia smaku, obwodowa neutropenia czuciowa, zawroty głowy, parestezje, zwiększone łzawienie oczu, uderzenia gorąca, kaszel, krwawienie z nosa, duszność, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, łysienie, wysypka, choroby paznokci, świąd, suchość skóry, ból mięśni, stawów, kończyn, zapalenie śluzówki, obrzęki obwodowe, gorączka, zmęczenie, astenia.

Do działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu do obrotu należy zespół rozpadu guza (występujący rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Ponadto, podczas terapii lekiem Perjeta, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta pod kątem wystąpienia zaburzeń czynności lewej komory serca (zmniejszenia LVEF, zastoinowej niewydolności serca), wystąpienia reakcji związanych z wlewem, reakcji nadwrażliwości/anafilaksji, gorączki neutropenicznej oraz ciężkiej biegunki.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 6 miesiące od jego zakończenia.

W dniu 06.02.2019 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), European Medicines Agency (EMA) oraz Food and Drug Administration (FDA) w celu odnalezienia dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Perjeta.

W wyniku powyższego przeszukania, nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa kierowanych głównie do personelu medycznego. Natomiast, na stronie FDA odnaleziono informację dotyczącą oceny bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku na rynek, w której wskazano na możliwość wystąpienia dwóch działań niepożądanych: obrzęku naczynioruchowego oraz zespołu rozpadu guza [FDA 2017]. Ponadto, według FDA Adverse Events Reporting System (FAERS)³ w ciągu 7 lat (2012 – 2018) raportowano łącznie 4 150 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 2 944 ciężkich i 556 zgonów. Wśród najczęściej raportowanych zdarzeń wystąpiła: biegunka (18%), zgon (8%) i wysypka (8%). [FAERS 2018]

³ Dane obejmują okres do 30 września 2018 i dotyczą wszystkich zgłaszanych przez personel i/lub pacjentów reakcji, które mogą być związane z podaniem leku <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> (data dostępu: 06.02.2019 r.)

8. Skuteczność i bezpieczeństwo technologii opcjonalnej

Uznano, że w rozważanym przypadku nie ma aktywnego leczenia alternatywnego (patrz rozdz. 12. niniejszego opracowania)

9. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania


Produkt leczniczy Perjeta został zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem m.in. w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy.

EMA w swoim raporcie oceniającym wskazała, że pacjenci z HER2 dodatnim wczesnym rakiem piersi, dzięki rozwojowi dostępnych terapii, mają całkiem dobre rokowania, co, według autorów raportu EMA, zostało również wykazane w badaniu APHINITY. Uważa się, że korzyści wynikające ze stosowania pertuzumabu są wyraźnie widoczne w populacji wysokiego ryzyka, co stanowi argument za rejestracją leku Perjeta w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem z ujemnym wynikiem badania receptorów hormonalnych (ang. hormon receptor, HR) i z zajęciem węzłów chłonnych.

Wskazano, że ryzyko związane z dodaniem pertuzumabu do standardowej chemioterapii to przede wszystkim wystąpienie działań niepożądanych, takich jak biegunka i zwiększona kardiotoxycywność. Inne, powszechne, niekorzystne działania są zgłaszane pierwotnie przez pacjentów podczas chemioterapii i łatwo dają się wyleczyć.

Zgodnie z raportem EMA, uważa się, że stosunek między korzyściami a ryzykiem wynikającym ze stosowania pertuzumabu w zarejestrowanym wskazaniu został uznany za korzystny [AR EMA Perjeta 2018].

Tabela 14. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii wg opinii ekspertów

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		dr hab. n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej
„Dodanie pertuzumabu do chemioterapii i trastuzumabu nie zwiększa znamiennej większości niepożądanych działań (wyjątek – biegunka). Proporcja korzyści klinicznych wobec ryzyka powikłań jest zbliżona do leczenia z udziałem chemioterapii i trastuzumabu.”	„W badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dołączenia pertuzumabu do standardowego leczenia adjuwantowego w grupie chorych na HER2-dodatniego raka piersi wykazano, że takie postępowanie jest szczególnie korzystne jeśli dotyczy chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, przede wszystkim u kobiet z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Takie postępowanie pozwala uzyskać 23% redukcję ryzyka wznowy lub zgonu i ty ko w tej grupie chorych można rozważyć zastosowanie pertuzumabu. Profil bezpieczeństwa ocenianej technologii był korzystny (Minckwitz, 2017).”	„W badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo pertuzumabu w leczeniu adjuwantowym HER 2 – dodatniego raka piersi wykazano, że takie postępowanie jest szczególnie korzystne u pacjentów z wysokim ryzykiem wznowy choroby (chorzy z zajętejmi węzłami chłonnymi) – wykazano 23% redukcję ryzyka wznowy lub zgonu”

10. Konkurencyjność cenowa

Uznano, że w rozważanym przypadku nie ma aktywnego leczenia alternatywnego (patrz rozdz. 12. niniejszego opracowania).

11. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, nie wskazali lub nie posiadali danych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji docelowej, w związku z tym, poniższe wyliczenia przedstawiono na jednego pacjenta.

Koszty terapii pertuzumabem 1 pacjenta przedstawiono w trzech wariantach. W pierwszym wykorzystano dane ze zlecenia MZ, zgodnie z którym koszt 4 cykli leczenia (4 podań w ciągu 12 tygodni) wynosi ████████ PLN netto. W drugim wariantcie zastosowano cenę pertuzumabu z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27.12.2018 r. (aktualnego na dzień ukończenia niniejszego opracowania), przy której koszt 4 cykli leczenia wyniósł 57 834,00 PLN brutto. W trzecim wariantcie koszt 4 cykli leczenia oszacowano w oparciu o cenę leku, wyliczoną zgodnie z komunikatem DGL za okres I-X.2018 r., przy której wyniósł on 46 334,35 PLN.

Tabela 15. Dane kosztowe dla technologii ocenianej

Koszt pertuzumabu [PLN]			
	na podstawie danych ze zlecenia MZ (netto)	na podstawie danych z obwieszczenia MZ (brutto) ^A	na podstawie komunikatu NFZ (brutto) ^B
na 1 pacjenta za 4 cykle (12 tygodni) terapii	██████	57 834,00	46 334,35
na 1 pacjenta za roczną* terapię	██████	212 058,00	169 892,63

^A uwzględniono wysokość limitu finansowania wg obwieszczenia MZ.

^B komunikat DGL za okres styczeń-październik 2018 r.

* Założono, że rok to 52 tygodnie, w tym okresie pacjent otrzymuje tylko jedną dawkę nasycającą (obejmującą podanie 2 fiolek)

Zgodnie ze zleceniem MZ, lek Perjeta będzie stosowany w skojarzeniu z lekiem Herceptin (trastuzumab). Zgodnie z ChPL Perjeta, schemat dawkowania określono następująco: raz na 3 tygodnie w przypadku trastuzumabu podawanego we wlewie dożylnym w początkowej dawce nasycającej trastuzumabu wynoszącej 8 mg/kg m.c., po którym co 3 tygodnie podawana jest dawka podtrzymująca 6 mg/kg m.c. lub w stałej dawce trastuzumabu w postaci wstrzyknięcia podskórnego (600 mg) podawanej co 3 tygodnie, niezależnie od masy ciała pacjenta.

Na podstawie danych z obwieszczenia MZ, oszacowano koszt 4 cykli (12 tygodni) terapii trastuzumabem:

- we wlewie dożylnym: 24 873,09 PLN (przy założeniu, że masa ciała pacjenta wynosi 70 kg) (lek Herceptin (trastuzumab), proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg w dawce 15 ml, cena za fiolkę: 2 049,98 PLN);
- w postaci wstrzyknięć podskórnych: 24 599,72 PLN (lek Herceptin (trastuzumab), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, cena za fiolkę: 6 149,93 PLN).

Zgodnie z obwieszczeniem MZ, ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.9. finansowany jest również lek Kanjinti (trastuzumab) w dawkach 150 mg i 600 mg, podawany dożylnie, którego cena za 1 mg jest tożsama z ceną 1 mg trastuzumabu (lek Perjeta, 150 mg w dawce 15 ml).

12. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W Agencji w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego w HER2 dodatnim raku piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy, w dniu 06.02.2019 r. przeszukano następujące strony internetowe:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) https://ptok.pl/strona_glowna
- Polska Unia Onkologii (PUO) <http://www.puo.pl/>
- European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) <https://www.eusoma.org/#>
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>

Ww. wytycznych klinicznych poszukiwano także w trakcie przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych, opisanego w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych klinicznych: polskie z 2018 roku, 3 europejskie: z 2018, 2015 i z 2012 roku oraz 4 amerykańskie: 2 z 2018, 2015 i z 2014 roku.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wytyczne kliniczne

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
<p>PTOK 2018 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące raka piersi</p> <p>Zgodnie z wytycznymi, leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można stosować przed lub po zabiegu operacyjnym (I, A). Decyzja o podjęciu u pacjentów z rakiem piersi systemowego leczenia okołoperacyjnego podejmowana jest na podstawie oceny ryzyka nawrotu, potencjalnej wrażliwości na określony rodzaj leczenia oraz korzyści wynikające z jego zastosowania. Rodzaj okołoperacyjnego leczenia systemowego zależy od biologicznego podtypu raka (I, A). Uzupełniające (pooperacyjne) leczenie systemowe należy rozpocząć w ciągu 2-4 tygodni od zabiegu operacyjnego (III, C). W rakach HER2-dodatnich u większości chorych należy zastosować CHT w skojarzeniu z leczeniem anti-HER2 (I, A).</p> <p>Ogólne zasady pooperacyjnego leczenia systemowego wczesnego raka piersi obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z cechą HER2+ i ER+, ≤ 1 cm i bez przerzutów (N0 wg klasyfikacji pTNM): hormonoterapia (HT) ± CTH; • u pacjentów z cechą HER2+ i ER+, > 1 cm lub z obecnymi przerzutami (N+ wg klasyfikacji pTNM): CTH + trastuzumab + HT; • u pacjentów z cechą HER2+ i ER-, ≤ 0,5 cm i N0: brak leczenia; • u pacjentów z cechą HER2+ i ER-, > 0,5 cm lub N+: CTH + trastuzumab. <p>Do okołoperacyjnej CHT (trwającej 3-6 miesięcy, 4-8 cykli) kwalifikują się prawie wszystkie chore z cechą HER2 (wyjątek stanowią pacjentki o bardzo niskim ryzyku nawrotu). W przedoperacyjnej i pooperacyjnej CHT stosuje się najczęściej wielolekowe schematy oparte na antracyklinach i taksoidach (I, A).</p> <p>Leczenie anti-HER2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W okołoperacyjnym leczeniu pacjentów z cechą HER2+ zaleca się kojarzenie CHT z trastuzumabem stosowanym przez rok, jeżeli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia działań niepożądanych o istotnym klinicznie znaczeniu (I, A). • U pacjentów z cechą HER2+ z grup najniższego ryzyka wystarczające może być zastosowanie wyłącznie paklitakselu w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym przez rok, jeżeli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia działań niepożądanych o istotnym klinicznie znaczeniu (II, B). • W leczeniu okołoperacyjnym nie ma uzasadnienia dla kojarzenia trastuzumabu z pertuzumabem, lapatynibem czy neratynibem (I, B). <p>U pacjentek po menopauzie, poza innymi rodzajami leczenia uzupełniającego, można zastosować bisfosfoniany (I, A).</p> <p>U kobiet w ciąży, podczas całego jej okresu, przeciwwskazane jest stosowanie m.in. trastuzumabu (III, A).</p> <p>Zasady uzupełniającego leczenia w rakach piersi u mężczyzn, poza uzupełniającą HT, są identyczne jak dla raka piersi u kobiet (III, A).</p> <p><i>Jakość naukowych dowodów: I - dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II - dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III - dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV - dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i / lub opiniach ekspertów.</i></p>

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
	<p><i>Kategorie rekomendacji: A - wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B - wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C - wskazania określone indywidualnie.</i></p>
<p>ESMO 2015** (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia pierwotnego raka piersi</u></p> <p>Decyzja o rozpoczęciu adjuwantowego leczenia systemowego powinna być oparta na przewidywanych indywidualnych korzyściach z podjęcia takiej terapii oraz ryzyku nawrotu, a także uwzględniać ogólny stan pacjenta, biologiczny wiek, choroby współistniejące i preferencje. Leczenie adjuwantowe należy rozpocząć najlepiej w ciągu 2-6 tygodni od operacji. Rodzaj terapii adjuwantowej powinien opierać się na fenotypie pacjenta, określonym na podstawie oceny ER / PgR, HER2 i Ki67:</p> <ul style="list-style-type: none"> ER-, HER2+: chemioterapia + trastuzumab (oprócz pacjentów z bardzo niskim ryzykiem) [I, A]; ER+, typ Luminal B (HER2+): terapia endokrynną +chemioterapia + trastuzumab [I, A]. <p>U większości pacjentów, preferowanym schematem leczenia jest stosowanie sekwencyjnego schematu antracyklinami, a następnie schematu opartego na taksanach i trastuzumabie [III, B].</p> <p>W ramach chemioterapii najczęściej stosowane są schematy zawierające antracykliny i/lub taksany, chociaż u niektórych pacjentów mogą być stosowane schematy CMF (cyklofosfamid / metotreksat / fluorouracyl). W wytycznych wymieniono również inne możliwe do zastosowania schematy: AC (doksorubicyna + cyklofosfamid), TC (docetaksel + cyklofosfamid) u pacjentów z ryzykiem powikłań kardiologicznych [I, A].</p> <p>Wskazano, iż w terapii anty-HER2 można stosować schemat: chemioterapia + trastuzumab.</p> <p>U mężczyzn z rakiem sutka standardową terapią adjuwantową jest podawanie tamoksyfenu.</p> <p>W systemowej terapii adjuwantowej raka przewodowego in situ (ang. ductal carcinoma in situ, DCIS) stosuje się tamoksyfen. Stosowany po mastektomii, zmniejsza ryzyko kontralateralnego nowotworu piersi u pacjentów z wysokim ryzykiem nowych guzów piersi [II, B].</p> <p><i>Poziom dowodów (od I (najwyższy) do V (najniższy)) i stopień rekomendacji (od A (najwyższy) do D (najniższy)) zastosowano zgodnie z American Society of Clinical Oncology. Stwierdzenia bez nawiasów uznano za standard praktyki klinicznej przez ekspertów.</i></p>
<p>EUSOMA 2012 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku młodych kobiet (≤ 40 r.ż.) z rozpoznaniem raka piersi</u></p> <p>W wytycznych wskazano, iż u pacjentek z rakiem piersi po zabiegu chirurgicznym można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> adjuwantową radioterapię; adjuwantową chemioterapię: nie ma dowodów pozwalających na rekomendowanie specyficznych schematów chemioterapii przeznaczonych dla młodych kobiet. W związku z tym, tak jak dla wszystkich stopni zaawansowania raka piersi od I do III, preferuje się stosowanie chemioterapii antracyklinami z lub bez taksanów [poziom dowodów: 1A]; adjuwantową terapię hormonalną: młode pacjentki z hormonozależnym rakiem piersi powinny stosować adjuwantową terapię tamoksyfenem z lub bez analogu hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) [poziom dowodów: 1A]; adjuwantową terapię anty HER2: eksperci European Society of Breast Cancer Specialist wskazują, iż roczne stosowanie adjuwantowej terapii zawierającej trastuzumab wraz lub po zastosowaniu chemioterapii jest wskazane u kobiet z rakiem piersi HER2 dodatnim, z przerzutami do węzłów lub z rakiem piersi z wysokim ryzykiem wznowy bez przerzutów do węzłów, z frakcją wyrzutową lewej komory ≥ 55% i bez istotnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, bez względu na wiek. <p><i>Poziom dowodów: od 1 (najwyższy) do 4 (najniższy), klasyfikacja oparta na ocenie dowodów wg Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i></p>
<p>ASCO 2018 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące adjuwantowej chemioterapii i terapii skierowanej na wczesny rak piersi</u></p> <p><u>Zalecenia z 2018 roku:</u></p> <p>U pacjentów we wczesnych stadiach raka piersi, z cechą HER2+ można zastosować roczną adjuwantową terapię skojarzoną: pertuzumabem z trastuzumabem wraz z chemioterapią. [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przeważają nad szkodami; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: umiarkowana]</p> <p>Eksperti ASCO wskazali, że zastosowanie terapii adjuwantowej pertuzumabem jest szczególnie korzystne u pacjentów z cechą HER2+ i zajęciem węzła, natomiast u pacjentów bez zajęcia węzła obserwowana korzyść jest nieistotna klinicznie. Wskazano również, że w okresie obserwacji wynoszącym 3,8 lat (mediana) terapia pertuzumabem powodowała niewielką korzyść w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby, natomiast nie wykazała korzyści odnoszącej się do przeżycia całkowitego.</p> <p>U pacjentów we wczesnym stadium raka piersi, z cechą HER2+, zwłaszcza u pacjentów z hormonozależnym rakiem piersi i zajęciem węzła, można zastosować rozszerzoną terapię adjuwantową neratynibem. Zaznaczono jednak, że neratynib powoduje znaczną biegunkę, w związku z czym należy jednocześnie stosować profilaktykę biegunki. [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przeważają nad szkodami; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: umiarkowana].</p> <p>Eksperti ASCO wskazali, iż w 2,5-letnim okresie obserwacji, po zastosowaniu rozszerzonej terapii adjuwantowej neratynibem nie zaobserwowano poprawy w przeżyciu całkowitym. Większą korzyść odnosili pacjenci, którzy rozpoczęli przyjmowanie neratynibu w ciągu roku po zakończeniu przyjmowania trastuzumabu. Wskazali również, że nie ma danych odnoszących się do osiągnięcia dodatkowych korzyści ze stosowania neratynibu u pacjentów, którzy stosowali pertuzumab w ramach terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej.</p> <p><u>Zlecenia z 2016 roku – niezmienione:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Jedynie u pacjentów z cechą HER2+ można zastosować adjuwantowe leczenie trastuzumabem.

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab + chemioterapia są zalecane w leczeniu pacjentów z cechą HER2+ i z zajęciem węzła, a także u pacjentów z cechą HER2+, bez zajęcia węzła i guzem > 1 cm. Terapię trastuzumabem można rozważyć też u pacjentów z małym guzem (< 1 cm), bez zajęcia węzła. Trastuzumab można stosować wraz z dowolnym dopuszczalnym schematem chemioterapii adjuwantowej. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania trastuzumabu ze schematami chemioterapii zawierającymi antracykliny, ze względu na możliwe zwiększenie kardiotoxyczności. Pacjenci powinni otrzymywać roczne leczenie trastuzumabem, w tym okresie należy regularnie oceniać czynność serca. <p><i>Metodyka: przegląd systematyczny, opinie ekspertów</i></p>
<p>NCCN 2018 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące raka piersi</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi, w ramach systemowej terapii adjuwantowej pacjentów z hormonozależnym rakiem piersi z cechą HER2+ wymieniono następujące schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapia endokrynną ± chemioterapia z trastuzumabem; chemioterapia z trastuzumabem + pertuzumabem i terapią endokrynną (u pacjentów z przerzutami do węzłów). <p>Wskazano również, że u pacjentów z rakiem piersi hormonozależnym z cechą HER2+, z zajęciem węzłów i wysokim ryzykiem wznowy, można rozważyć rozszerzenie terapii adjuwantowej trastuzumabem o neratynib.</p> <p>Natomiast w ramach systemowej terapii adjuwantowej pacjentów z hormononiezależnym rakiem piersi z cechą HER2+ wymieniono następujące schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia z trastuzumabem; chemioterapia z trastuzumabem + pertuzumabem (u pacjentów z przerzutami do węzłów). <p>W wytycznych wymieniono następujące schematy terapii przedoperacyjnej / adjuwantowej u pacjentów z cechą HER2+*:</p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane: <ul style="list-style-type: none"> - doksorubicyna / cyklofosfamid poprzedzający podanie paklitakselu + trastuzumabu, - doksorubicyna / cyklofosfamid poprzedzający podanie paklitakselu + trastuzumabu + pertuzumabu, - paklitaksel + trastuzumab, - docetaksel / karboplatyna / trastuzumab, - docetaksel / karboplatyna / trastuzumab + pertuzumab; przydatne w określonych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> - docetaksel + cyklofosfamid + trastuzumab; inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - doksorubicyna / cyklofosfamid poprzedzający podanie docetakselu + trastuzumab, - doksorubicyna / cyklofosfamid poprzedzający podanie docetakselu + trastuzumabu + pertuzumabu. <p><i>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</i></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna;</i> <i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna;</i> <i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna;</i> <i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p>* W wytycznych przedstawiono również różne sposoby dawkowania poszczególnych leków, z których składają się poszczególne schematy.</p>
<p>IEC 2015 (międzynarodowe)</p>	<p><u>Stanowisko panelu ekspertów dotyczące pierwotnej terapii wczesnego raka piersi</u></p> <p><u>Adjuwantowa terapia anty-HER2</u></p> <p>W oczekiwaniu na wyniki badania APHINITY, eksperci nie zalecają dodawania pertuzumabu lub lapatynibu[^] do terapii HER2 trastuzumabem w ramach pooperacyjnej terapii adjuwantowej.</p> <p><u>Pooperacyjne systemowe terapie adjuwantowe</u></p> <p>U pacjentów z cechą HER2+, bez zajęcia węzłów i z guzem mniejszym niż 2 cm, można zastosować schemat bez antracyklin, zawierający paklitaksel i trastuzumab podawany przez okres 1 roku. W przypadku bardziej inwazyjnej choroby, leczenie należy rozpocząć od antracykliny, a następnie włączyć terapię taksanami i trastuzumabem, przy czym podawanie trastuzumabu należy kontynuować przez cały rok.</p> <p>Pacjentów z hormonozależnym rakiem i cechą HER2+, poza leczeniem cytotoksycznym i terapią anty-HER2, powinni otrzymywać terapię endokrynną, odpowiednią do ich statusu menopauzalnego.</p> <p>[^] Komentarz analityka Agencji: w badaniu APHINITY nie oceniano lapatynibu; w wytycznych wskazano jedynie trwające badania dotyczące neoadjuwantowej terapii lapatynibem.</p> <p><i>Metodyka: przegląd piśmiennictwa, opinie panelu ekspertów</i></p>
<p>CCO 2014 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące optymalnej terapii systemowej we wczesnym raku piersi</u></p> <p><u>Adjuwantowa terapia anty-HER2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tylko pacjenci z cechą HER2+ powinni otrzymywać adjuwantowe terapię trastuzumabem.

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab + chemioterapia są zalecane w leczeniu pacjentów z cechą HER2+ i z zajęciem węzła, a także u pacjentów z cechą HER2+, bez zajęcia węzła i guzem > 1 cm. • Terapię trastuzumabem można rozważyć też u pacjentów z małym guzem (< 1 cm), bez zajęcia węzła, w ramach badań klinicznych. • Trastuzumab można stosować wraz z dowolnym dopuszczalnym schematem chemioterapii adjuwantowej. • Nie zaleca się jednoczesnego stosowania trastuzumabu ze schematami chemioterapii zawierającymi antracykliny, ze względu na możliwe zwiększenie kardiotoksyczności. • Schemat TCH (docetaksel / karboplatyna / trastuzumab) jest mniej kardiotoksyczny niż schemat AC TH (doksorubicyna / cyklofosfamid-docetaksel / trastuzumab) i jest zalecany u pacjentów z większym ryzykiem kardiotoksyczności. • Pacjenci powinni otrzymywać roczne leczenie trastuzumabem, w tym okresie należy regularnie oceniać czynność serca. <p><i>Metodyka: przegląd systematyczny, opinie ekspertów</i></p>

** W wytycznych ESMO z 2018 roku nie odniesiono się do adjuwantowej terapii.

Decyzja o rozpoczęciu adjuwantowego leczenia systemowego powinna być oparta na przewidywanych indywidualnych korzyściach z podjęcia takiej terapii oraz ryzyku nawrotu, a także uwzględniać ogólny stan pacjenta, biologiczny wiek, choroby współistniejące i preferencje. Rodzaj leczenia adjuwantowego zależy od biologicznego podtypu raka, w tym obecności cechy HER2. Uzupełniające (pooperacyjne) leczenie systemowe należy rozpocząć w ciągu 2-6 tygodni od zabiegu operacyjnego.

W większości odnalezionych wytycznych (jedynie w najnowszych wytycznych europejskich nie odniesiono się do sposobów adjuwantowego leczenia pacjentów po przebytych zabiegach operacyjnych) wskazano, że w ramach adjuwantowej terapii stosuje się chemioterapię, u pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi dodatkowo terapię anti-HER2, a u pacjentów z rakiem hormonozależnym należy dodatkowo zastosować hormonoterapię. Jako terapię anti-HER2 wymieniano:

- trastuzumab (PTOK 2018, ESMO 2015, EUSOMA 2012, ASCO 2018, NCCN 2018, CCO 2014), stosowany przez rok (PTOK 2018, EUSOMA 2012, ASCO 2018);

Według polskich wytycznych zalecany jest on u pacjentów z przerzutami, natomiast wg wytycznych EUSOMA 2012 i ASCO 2018 jest wskazany u pacjentów z przerzutami do węzłów lub z rakiem piersi z wysokim ryzykiem wznowy bez przerzutów do węzłów.

- **terapię skojarzoną trastuzumabem i pertuzumabem** (ASCO 2018, NCCN 2018) stosowaną przez rok: u pacjentów we wczesnych stadiach raka piersi (ASCO 2018). W wytycznych wskazano na szczególną korzyść tej terapii u pacjentów z cechą HER2+ i zajęciem węzła, natomiast, wg ASCO 2018, u pacjentów bez zajęcia węzła obserwowana korzyść jest nieistotna klinicznie. Również zgodnie z wytycznymi NCCN 2018 terapia skojarzona trastuzumabem i pertuzumabem zalecana jest u pacjentów z przerzutami do węzłów.


W wytycznych IEC 2015 **nie zalecono dodawania pertuzumabu do terapii HER2 trastuzumabem w ramach pooperacyjnej terapii adjuwantowej** ze względu na oczekiwanie na wyniki badania APHINITY.

- paklitaksel (PTOK 2018, IEC 2015): tylko u pacjentów z grupy najniższego ryzyka;
- neratynib (ASCO 2018, NCCN 2018): wg ASCO 2018 zalecany jako rozszerzona terapia adjuwantową u pacjentów we wczesnym stadium raka piersi, zwłaszcza z hormonozależnym rakiem piersi i zajęciem węzła, neratynib może być stosowany w ciągu roku po zakończeniu przyjmowania trastuzumabu. Wskazano też, iż nie ma danych odnoszących się do osiągnięcia dodatkowych korzyści ze stosowania neratynibu u pacjentów, którzy stosowali pertuzumab w ramach terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej. Natomiast wg NCCN 2018 można rozważyć rozszerzenie terapii adjuwantowej trastuzumabem o neratynib u pacjentów z rakiem piersi hormonozależnym z cechą HER2+, z zajęciem węzłów i wysokim ryzykiem wznowy.

Natomiast, **zgodnie z polskimi wytycznymi w leczeniu okołoperacyjnym nie ma uzasadnienia dla stosowania terapii skojarzonej trastuzumabu z pertuzumabem lub neratynibem.**

Tabela 17. Technologie alternatywne według ekspertów klinicznych

Technologie alternatywne	prof. dr hab. n.med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		dr hab. n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej
obecnie stosowane w Polsce	„Uzupełniające leczenie pooperacyjne chorych na raka piersi z cechą HER2+/ i czynnikami dużego ryzyka nawrotu choroby polega na stosowaniu chemioterapii (antracyklina i cyklofosfamid oraz taksoid) i trastuzumabu w przypadku chorych bez ekspresji receptorów hormonalnych, a w przypadku chorych z ekspresją receptorów hormonalnych dodatkowo stosowana jest hormonoterapia.”	„Wnioskowana technologia medyczna odnosi się do uzupełniającego (adjuwantowego) leczenia raka piersi, którego podstawowym celem jest poprawa przeżyć całkowitych mająca prowadzić do wyleczenia. Intencją leczenia jest terapia radykalna. Zgodnie z obowiązującymi w Polsce standardami, u chorych z nadekspresją/amplifikacją HER2, leczenie uzupełniające prowadzone jest w ramach programu lekowego B.9, gdzie finansowaniem we wnioskowanym wskazaniu jest trastuzumab, który podawany jest po zakończeniu adjuwantowej chemioterapii z antracyklinami, a po ich zakończeniu, jeśli są takie wskazania, trastuzumab może być stosowany łącznie z taksanami. W zależności od indywidualnych wskazań trastuzumab może być również stosowany z terapią hormonalną i/lub z radioterapią.”	„Obecnie, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 27.12.2018 r., leczenie adjuwantowe pacjentów z rakiem piersi HER2 dodatnim jest prowadzone w ramach programu lekowego, gdzie w ramach leczenia uzupełniającego zgodnie z kryteriami programu lekowego (MZ27/12/2018)”
najtańsze	„Najmniej kosztownym uzupełniającym leczeniem pooperacyjnym w przedmiotowym wskazaniu (rak piersi z cechą HER2+/ i czynnikami dużego ryzyka nawrotu choroby) jest stosowanie chemioterapii (antracyklina i cyklofosfamid oraz taksoid) i trastuzumabu.”	„Jw., w zależności od indywidualnych wskazań.”	„W ramach leczenia adjuwantowego raka piersi HER2- dodatniego zgodnie z wiedzą medyczną i standardami leczenia obecnie stosowanym jest skojarzenie chemioterapii adjuwantowej z trastuzumabem.”
najskuteczniejsze	„Najbardziej skutecznym uzupełniającym leczeniem pooperacyjnym w przedmiotowym wskazaniu (rak piersi z cechą HER2+/ i czynnikami dużego ryzyka nawrotu choroby) jest stosowanie chemioterapii (antracyklina i cyklofosfamid oraz taksoid) i trastuzumabu u chorych bez ekspresji receptorów hormonalnych oraz hormonoterapii, chemioterapii (antracyklina i cyklofosfamid oraz taksoid) i trastuzumabu u chorych bez ekspresji receptorów hormonalnych.”	„W adjuwantowym leczeniu HER2-dodatniego taka piersi (z wyłączeniem raków T1a, bN0) za najskuteczniejszą terapię uważa się leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią opisaną w punkcie 3. Skuteczność tej terapii została oceniona w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych: BO 16348 (HERA), NSABP B-31, NNCTG N981, w których wykazano znamienne wyższą skuteczność wynikającą z dołączenia trastuzumabu do standardowej chemioterapii. Dołączenie trastuzumabu wiązało się z 52% zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby i 37% zmniejszeniem ryzyka zgonu (ChPL Herceptin 2018).”	„Zastosowanie trastuzumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi było oceniane w trzech wieloośrodkowych badaniach klinicznych: BO16348(HERA), NSABP B-31, NCCTG N981 w których wykazano skuteczność dołączenia trastuzumabu do standardowej terapii, wiązało się to z 52% spadkiem ryzyka nawrotu oraz 37% zmniejszeniem ryzyka zgonu.”
rekomendowane w wytycznych klinicznych	Postępowanie takie, jak wymienione powyżej (technologie najskuteczniejsze).	„Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2014 roku oraz aktualizacji zaleceń z 2018 roku leczenie adjuwantowe powinno się rozpocząć w ciągu 3-ch miesięcy od zabiegu operacyjnego, a rodzaj	„Wg wytycznych PTOK dotyczących leczenia raka piersi – aktualizacja 2018 r. w leczeniu adjuwantowym w przypadku raka piersi HER2-dodatniego rekomenduje się zastosowanie trastuzumabu i chemioterapii, w zależności od obecności receptorów

Technologie alternatywne	prof. dr hab. n.med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		dr hab. n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej
		<p>leczenia systemowego należy dostosować do fenotypu nowotworu i stanu chorej. W przypadku HER2-dodatniego raka piersi rekomenduje się zastosowanie trastuzumabu i chemioterapii i w zależności od stanu receptorów steroidowych również hormonoterapię.</p> <p>Według Autorów wytycznych w leczeniu okołoperacyjnym nie ma uzasadnienia do kojarzenia terapii trastuzumabem z pertuzumabem, lapatynibem czy neratyn bem (PTOK 2014, 2018), jednak w kilku zaleceniach zagranicznych towarzystw naukowych pertuzumab jest uwzględniany w tych wskazaniach. W rekomendacjach National Comprehensive Cancer Network (NCCN) w terapii uzupełniającej HER2-dodatniego raka piersi istnieje możliwość zastosowania leczenia skojarzonego trastuzumabu i pertuzumabu, szczególnie u chorych o niekorzystnych czynnikach rokowniczych (np. przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych) oraz u chorych, którzy nie otrzymali pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym (NCCN 2018)."</p>	<p>estrogenowych również hormonoterapii. Wg autorów wytycznych w leczeniu okołoperacyjnym nie ma uzasadnienia kojarzenia trastuzumabu z pertuzumabem, lapatynibem czy neratyn bem. W rekomendacjach NCCN w terapii adjuwantowej pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi – uwzględniono możliwość zastosowania leczenia skojarzonego trastuzumab + pertuzumab szczególnie u chorych z obecnymi przerzutami w węzłach chłonnych oraz u pacjentów którzy nie otrzymali leczenia pertuzumabem w terapii neoadjuwantowej.</p> <p>Rekomendacje St Gallen 2017 r. – podwójna blokada trastuzumab + pertuzumab poprawia wyniki u pacjentek z wyższym ryzykiem nawrotu w związku z zajęciem węzłów chłonnych lub ujemnym statusem receptorów hormonalnych.</p> <p>Rekomendacje ESMO – zwiększenie skuteczności leczenia poprzez dołączenie pertuzumabu do leczenia trastuzumabem w podgrupie pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych sklasyfikowano jako stopień A w skali ESMO – MCBS2.</p>

Według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, w Polsce u chorych z HER2 dodatnim rakiem piersi z wysokim ryzykiem wznowy, obecnie stosuje się chemioterapię i trastuzumab, a w przypadku pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych dodatkowo stosowana jest hormonoterapia. Jako najskuteczniejszą, rekomendowaną terapię uzupełniającą leczenie pooperacyjne, eksperci wskazali również chemioterapię i trastuzumab i ewentualną hormonoterapię.

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla pertuzumabu mogą być wszystkie substancje czynne wymienione w wytycznych klinicznych, które nie są aktualnie refundowane w Polsce w rozpoznaniu C50.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.12.2018 r. w rozpoznaniu rak piersi (ICD-10 C50) aktualnie refundowane są następujące substancje czynne:

- trastuzumab (m.in. leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe) w ramach programu lekowego (B.9, Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50),
- lapatynib w ramach programu lekowego (B.9, Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50);
- pertuzumab w ramach programu lekowego (B.9, Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50): stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u chorych z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi;
- kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, fulwestrant, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, mitomycyna, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winorelbina w ramach chemioterapii.

Spośród wskazanych w wytycznych cząsteczek, które można stosować w leczeniu adjuwantowym, aktualnie jedynie neratynib nie jest w Polsce refundowany. Jego zarejestrowanym wskazaniem jest przedłużone leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z wczesną postacią raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i nadmierną ekspresją/amplifikacją receptora HER2, którym brakuje mniej niż jeden rok do zakończenia poprzedniego leczenia uzupełniającego z zastosowaniem trastuzumabu.

W związku z powyższym, uznano, iż alternatywnym leczeniem dla pertuzumabu może być neratynib, jednakże tylko w odniesieniu do pacjenta z wczesną postacią raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i cechą HER2+ i zajęciem węzła chłonnego. We wniosku dołączonym do zlecenia MZ nie wskazano, że przedmiotowy pacjent ma zajęcie węzła chłonnego, dlatego uznano, że w rozważanym przypadku nie ma aktywnego leczenia alternatywnego.

13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne

APHINITY / von Minckwitz G, et al., Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer, *N Engl J Med.* 2017 Jul 13;377(2):122-131 (updated October 1, 2018)

Rekomendacje kliniczne

ASCO 2018 Denduluri N, et al., Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update, *J Oncol Pract.* 2018 Aug;14(8):508-510

CCO 2014 Eisen A, et al., Optimal Systemic Therapy for Early Female Breast Cancer, *Curr Oncol.* 2015 Mar; 22 (Suppl 1): S67–S81

ESMO 2015 Senkus E, et al., Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v8-30

ESO-ESMO 2018 Cardoso F, et al., 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer, *Ann Oncol.* 2018 Aug 1;29(8):1634-1657

EUSOMA 2012 Cardoso F, et al., The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer, *Eur J Cancer.* 2012 Dec;48(18):3355-77

IEC 2015 Coates AS, et al., Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015, *Ann Oncol.* 2015 Aug;26(8):1533-46

NCCN 2018 Breast Cancer – NCCN Clinical Practice, version 3.2018 – 10/25/2018

PTOK 2018 Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Bilewicz B., et al.: Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027

Pozostałe publikacje

AR EMA 2018 CHMP extension of indication variation assessment report, 26.04.2018, EMA/CHMP/366182/2018

CADTH 2018 pan-Canadian Oncology Drug Review - Final Clinical Guidance Report Pertuzumab and Trastuzumab for Early Breast Cancer, 29.11.2018

ChPL Perjeta Charakterystyka Produktu Leczniczego Perjeta https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 18.02.2019 r.)

FAERS 2018 FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard: Perjeta <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> (data dostępu: 06.02.2019 r.)

FDA 2017 Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations Completed from January 2017 – March 2017

KRN 2016 Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl>

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.

PTOK 2014 Jassem J, Krzakowski M (red.), Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013: Rak piersi, aktualizacja na dzień: 03.12.2014

Smaga 2014 Smaga A, Mikułowska M, Komorowska A, Falkiewicz B, Gryglewicz J. Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja. Warszawa, październik 2014. Dostępne online pod adresem: http://instytutylazarski.pl/fileadmin/user_upload/Dokumenty/instytutylazarski/Rak_piersi_raport.pdf Data ostatniego dostępu 29 sierpnia 2017

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

14. Załączniki

14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 07.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	Search "Breast Neoplasms"[Mesh]	271870
#13	Search (breast) OR mammary	522654
#14	Search (((cancer) OR neoplasm*) OR tumor*) OR carcinoma*	4228137
#15	Search (((((HER2) OR HER\$2) OR ERBB2) OR ERB\$B2) OR CD340) OR MLN\$19	40415
#16	Search (((breast) OR mammary)) AND (((cancer) OR neoplasm*) OR tumor*) OR carcinoma*	409159
#17	Search (((((breast) OR mammary)) AND (((cancer) OR neoplasm*) OR tumor*) OR carcinoma*)) OR "Breast Neoplasms"[Mesh]	409163
#18	Search ((((((breast) OR mammary)) AND (((cancer) OR neoplasm*) OR tumor*) OR carcinoma*)) OR "Breast Neoplasms"[Mesh])) AND (((((HER2) OR HER\$2) OR ERBB2) OR ERB\$B2) OR CD340) OR MLN\$19)	28082
#19	Search (((perjeta) OR pertuzumab) OR 2C4) OR omnitarg) OR rhumab	2731
#21	Search "pertuzumab" [Supplementary Concept]	425
#22	Search ((((((perjeta) OR pertuzumab) OR 2C4) OR omnitarg) OR rhumab)) OR "pertuzumab" [Supplementary Concept]	2731
#23	Search (herceptin) OR trastuzumab	10534
#26	Search "Trastuzumab"[Mesh]	6048
#27	Search ("Trastuzumab"[Mesh]) OR ((herceptin) OR trastuzumab)	10534
#28	Search adjuvant	322043
#30	Search ((((((((((breast) OR mammary)) AND (((cancer) OR neoplasm*) OR tumor*) OR carcinoma*)) OR "Breast Neoplasms"[Mesh])) AND (((((HER2) OR HER\$2) OR ERBB2) OR ERB\$B2) OR CD340) OR MLN\$19))) AND ((((((perjeta) OR pertuzumab) OR 2C4) OR omnitarg) OR rhumab)) OR "pertuzumab" [Supplementary Concept])) AND (("Trastuzumab"[Mesh]) OR ((herceptin) OR trastuzumab))) AND adjuvant	130

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 07.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp breast cancer/	395315
#2	exp human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer/	2943
#3	breast.ab,kw,ti.	500172
#4	mammary.ab,kw,ti.	64481
#5	cancer.ab,kw,ti.	2057196
#6	"neoplasm*".ab,kw,ti.	224131
#7	"tumor*".ab,kw,ti.	1605792
#8	"carcinoma*".ab,kw,ti.	719312
#9	HER2.ab,kw,ti.	45189
#10	HER\$2.ab,kw,ti.	1725950
#11	ERBB2.ab,kw,ti.	9838
#12	ERB\$B2.ab,kw,ti.	9838
#13	CD340.ab,kw,ti.	17
#14	MLN\$19.ab,kw,ti.	5165

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	3 or 4	536459
#16	5 or 6 or 7 or 8	3219922
#17	15 and 16	439339
#18	1 or 17	517096
#19	2 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1737071
#20	18 and 19	85317
#21	exp pertuzumab/	3931
#22	perjeta.ab,kw,ti.	46
#23	pertuzumab.ab,kw,ti.	1703
#24	2C4.ab,kw,ti.	133
#25	omnitarg.ab,kw,ti.	15
#26	rhumab.ab,kw,ti.	160
#27	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	4317
#28	exp trastuzumab/	34473
#29	trastuzumab.ab,kw,ti.	16561
#30	herceptin.ab,kw,ti.	2938
#31	28 or 29 or 30	36336
#32	adjuvant.ab,kw,ti.	176227
#33	20 and 27 and 31 and 32	447

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 07.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	11289
#2	(breast):ti,ab,kw OR (mammary):ti,ab,kw	35524
#3	(cancer):ti,ab,kw OR (neoplasm*):ti,ab,kw OR (tumor*):ti,ab,kw OR (carcinoma):ti,ab,kw	147939
#4	#2 AND #3	28036
#5	#1 OR #4	28036
#6	(HER\$2):ti,ab,kw OR (HER2):ti,ab,kw OR (ERBB2):ti,ab,kw OR (ERB\$B2):ti,ab,kw OR (CD340):ti,ab,kw	3344
#7	(MLN\$19):ti,ab,kw	0
#8	#5 AND #6	2979
#9	(pertuzumab):ti,ab,kw OR (perjeta):ti,ab,kw OR (2C4):ti,ab,kw OR (omnitarg):ti,ab,kw OR (rhumab):ti,ab,kw	315
#10	(trastuzumab):ti,ab,kw OR (herceptin):ti,ab,kw	1583
#11	MeSH descriptor: [Trastuzumab] explode all trees	492
#12	#10 AND #11	492
#13	(adjuvant):ti,ab,kw	21412
#14	#8 AND #9 AND #12 AND #13	19

14.2. Diagram selekcji badań

