



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Perjeta (pertuzumab)**  
**we wskazaniu:**

rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9)  
u pacjentki leczonej wcześniej antracyklinami

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

Nr: OT.422.81.2019

Data ukończenia: 9 października 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Registration GmbH).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Roche Registration GmbH 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.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Roche Registration GmbH

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**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

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>BRCA</b>	Gen warunkujący raka piersi
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee on Medicinal Products for Human Use)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności
<b>CTH</b>	Chemioterapia
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EGFR</b>	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EORTC</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>ER</b>	Receptor estrogenowy
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. Food and Drug Administration)
<b>HER</b>	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu
<b>HR</b>	Ryzyko względne (ang. hazard ratio)
<b>HTH</b>	Terapia hormonalna
<b>HTZ</b>	Hormonalna terapia zastępcza
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499)
<b>MAP</b>	kinaza aktywowana mitogenami
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>ORR</b>	Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. overall response rate)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
<b>PgR</b>	Receptor progesteronowy (ang. progesteron receptor)
<b>PI3K</b>	Kinaza 3-fosfoinozytowa
<b>PTGIN</b>	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
<b>PTGO</b>	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej

<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>RDTL</b>	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	5
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	10
3.2. Technologia wnioskowana .....	12
3.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	12
3.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
<b>4. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją .....</b>	<b>14</b>
<b>5. Analiza kliniczna .....</b>	<b>16</b>
5.1. Opis metodyki.....	16
5.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	16
5.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	17
5.2.2. Ograniczenia analizy i badań włączonych do przeglądu .....	17
<b>6. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>18</b>
<b>7. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>19</b>
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>21</b>
<b>9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej.....</b>	<b>22</b>
<b>10. Piśmiennictwo .....</b>	<b>26</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>27</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	27
11.2. Diagram selekcji badań .....	30

---

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

18.09.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.4889.2019.AK

---

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 420 mg

▪ Wnioskowane wskazanie:

Rozsiany rak piersi (ICD-10: C50.9) u pacjentki leczonej wcześniej antracyklinami

---

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:

██████████ / 3 cykle (3 fiolki á 420 mg)

---

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem znak PLD.46434.4889.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 18.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 420 mg we wskazaniu: rozszany rak piersi (ICD-10: C50.9) u pacjentki leczonej wcześniej antracyklinami. W zleceniu nie doprecyzowano statusu HER2. Ze względu na brak rejestracji leku Perjeta w HER2- a także ze względu na brak rekomendacji do stosowania pertuzumabu w HER2- przyjęto że oceniane wskazanie dotyczy raka HER2+.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r., produkt leczniczy Perjeta jest refundowany w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu chorych z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi HER2 dodatnim, jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Jednakże, jednym z kryteriów uniemożliwiających udział w programie jest stosowanie w przeszłości z powodu uogólnionego raka piersi chemioterapii lub terapii przeciwi-HER2. Ze względu na powyższe kryterium pacjentka, której dotyczy wniosek nie może być zakwalifikowana do ww. programu lekowego.

## Problem zdrowotny

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Kod C50.8 wskazuje na zmianę przekraczającą granice sutka. Według PTOK 2018 rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (18 615 zachorowań w 2016 r.; 23% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet). Ponadto jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (6 493 zgonów w 2016 r.; 14,5% ogółu zgonów z powodu nowotworów). U około 20-30% chorych na raka piersi występuje nadekspresja receptora HER2. Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy oraz warunkują celowość zastosowania terapii anti-HER2. W IV stopniu zaawansowania nowotworu piersi odsetek 5-letnich przeżyć wynosi poniżej 5%.

## Technologie alternatywne

Jako komparator dla wnioskowanej technologii rozważano trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (refundowany w ocenianym wskazaniu w skojarzeniu z kapecytabiną), lapatynib z kapecytabiną (refundowany w ocenianym wskazaniu) i lek Kadcyła (trastuzumab emtanzyna). Ostatecznie nie przyjęto trastuzumabu emtazyny jako komparatora, ponieważ jest on zarejestrowany do stosowania po niepowodzeniu terapii innej niż antracykliny (trastuzumabem i taksanem), a także ma niższą siłę zaleceń w rekomendacjach klinicznych niż oceniany schemat leczenia (pertuzumab + trastuzumab + docetaksel). Jako komparator dla wnioskowanej technologii przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

## Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań dla pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem uwzględniających pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi, po wcześniejszym leczeniu antracyklinami. Odnaleziono natomiast jeden opis przypadku dotyczący bezpieczeństwa stosowania omawianego schematu u pacjentki z rakiem piersi w stadium IV, po leczeniu epirubicyną (należącą do grupy antracyklin) i cyklofosfamidem – Inoue 2017.

Publikacja dotyczy 55-letniej kobiety, u której diagnozowano HER2-dodatniego guza w lewej piersi i liczne przerzuty do wątroby. Rozpoczęto chemioterapię epirubicyną i cyklofosfamidem, na skutek której rozwinęło się ostre zapalenie okołoaortalne. Po opanowaniu objawów, leczenie kontynuowano w schemacie: pertuzumab, trastuzumab, docetaksel bez dalszych zmian tętniakowych.

## Bezpieczeństwo

Według ChPL Perjeta, częstość występowania oraz rodzaj najczęstszych działań niepożądanych leków różniły się w zależności od tego, czy produkt Perjeta podawano w monoterapii czy równocześnie z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 30\%$ ) były: biegunka, łysienie, nudności, uczucie zmęczenia, neutropenia i wymioty. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 wg NCI-CTCAE ( $\geq 10\%$ ) były: neutropenia i gorączka neutropeniczna.

**Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt dla NFZ refundacji 3 cykli terapii lekiem Perjeta (w zleceniu założono podanie 3 fiolek) wynosi: ████████ PLN. Koszt ten jest ████████ od wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ oraz ████████ od wyliczonego na podstawie komunikatu DGL (26 312 PLN).

Zgodnie ze zleceniem i wskazaniem rejestracyjnym leku Perjeta, pertuzumab ma być docelowo stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem. Trastuzumab nie jest obecnie refundowany w ramach analizowanego wskazania i nie ma możliwości finansowania go w analizowanym wskazaniu na innych zasadach niż w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Jednakże rozpatrywane zlecenie MZ nie uwzględniało oceny zasadności refundacji pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem a jedynie terapii pertuzumabem. Tym samym nie jest jasne jak zostanie sfinansowana terapia trastuzumabem w ramach terapii trójlekowej. Docetaksel jest dostępny w refundacji w ramach katalogu chemioterapii, także dla pacjentów z wnioskowanym wskazaniem (ICD-10 C50.9).

Koszt 3 cykli terapii skojarzonej pertuzumabem (w zleceniu założono podanie 3 fiolek), trastuzumabem i docetakselem oszacowano na ████████ biorąc pod uwagę cenę ze zlecenia MZ i na 39 447,77 uwzględniając dane DGL dla pertuzumabu.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych pertuzumabu w ramach RDTL u 1000 pacjentów (na podstawie opinii prof. Krzakowskiego) przez 3 cykle wyniesie: ████████ brutto, uwzględniając cenę ze zlecenia MZ. Przy tej samej cenie pertuzumabu koszt 3 cykli terapii trzylekowej (pertuzumab + trastuzumab + docetaksel) wyniesie ████████ brutto. Przy uwzględnieniu ceny Perjeta z danych DGL wartości te wynoszą odpowiednio 26,3 mln zł i 39,4 mln zł (brutto).

**Dodatkowe informacje**

Prof. Krzakowski, jako technologię rekomendowaną w ocenianym wskazaniu, wskazał terapię skojarzoną pertuzumab+trastuzumab+docetaksel, ale zaznaczył, że dowody na jej skuteczność (wg badania CLEOPATRA) dotyczą I linii leczenia. Wg eksperta *brak jest danych udowadniających wartość wnioskowanego leczenia u chorych wcześniej leczonych systemowo z powodu uogólnionego raka piersi*, a co za tym idzie brak jest też możliwości określenia relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka jego stosowania.



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem znak PLD.46434.4889.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 18.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 420 mg

we wskazaniu: rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9) u pacjentki leczonej wcześniej antracyklinami. W załączniku do zlecenia doprecyzowano, że dotychczasowe leczenie obejmowało: leczenie operacyjne (w 1996 r.) oraz antracykliny (w 2015 r.). W zleceniu nie doprecyzowano statusu HER2. Ze względu na brak rejestracji leku Perjeta w HER2- a także ze względu na brak rekomendacji do stosowania pertuzumabu w HER2- przyjęto że oceniane wskazanie dotyczy raka HER2+.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r., produkt leczniczy Perjeta jest refundowany w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu chorych z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi HER2 dodatnim, jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Jednakże, jednym z kryteriów uniemożliwiających udział w programie jest stosowanie w przeszłości z powodu uogólnionego raka piersi chemioterapii lub terapii przeciw-HER2. Ze względu na powyższe kryterium pacjentka, której dotyczy wniosek nie może być zakwalifikowana do ww. programu lekowego.

Produkt leczniczy Perjeta jest również refundowany w ramach programu lekowego B.9.a. „Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50)” w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią.

Produkt leczniczy Perjeta był przedmiotem oceny Agencji wielokrotnie, w tym dwukrotnie w leczeniu zaawansowanego raka piersi:

- w 2013 r. w ramach zlecenia MZ dotyczącego stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w ramach programu lekowego leczenia chorych z uogólnionym rakiem piersi i obecnością przerzutów w narządach trzewnych. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości pozytywnie ocenili zasadność finansowania ww. świadczenia pod warunkiem obniżenia kosztu terapii substancją czynną do uzyskania prognozy efektywności kosztowej oraz obniżenia kosztu terapii łącznej do poziomu już finansowanych terapii wielolekowych w onkologii w ramach odrębnej grupy limitowej (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r., Rekomendacja Prezesa nr 178/2013 r. z dnia 17 grudnia 2013 r.);
- w 2015 r. w ramach zlecenia MZ dotyczącego stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z uogólnionym rakiem piersi lub miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem jeśli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”. Prezes Agencji uznał refundację leku Perjeta w ww. wskazaniu za niezasadną z uwagi na zbyt duże obciążenie finansowe dla budżetu oraz niepewność przyjętych założeń dotyczących liczebności leczonej populacji (Rekomendacja Prezesa nr 104/2015 z dnia 30 grudnia 2015 r.). Rada Przejrzystości zajęła pozytywne stanowisko w tej sprawie z uwagi na udowodnioną skuteczność pertuzumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz zwiększenia odsetka chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 165/2015 z dnia 18 grudnia 2015 r.).

Dodatkowo, Agencja w 2017 r. oceniała zasadność finansowania pertuzumabu w ramach programu lekowego „Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50)” (negatywna rekomendacja Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości z uwagi na brak wystarczających dowodów na skuteczność ocenianej technologii) oraz w 2019 r. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej w leczeniu adjuwantowym HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy (pozytywna opinia Prezesa i Rady Przejrzystości).

Obecnie w Agencji oceniany jest również wniosek dotyczący finansowania pertuzumabu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: rak piersi HER2+ z przerzutami (ICD-10: C50.8) jako pierwsza linia leczenia systemowego.

## 3. Problem decyzyjny

### 3.1. 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. Kod C50.9 wskazuje na raka piersi z nieokreślonym usytuowaniem.

#### Epidemiologia

Według PTOK 2018 rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (17 379 zachorowań w 2014 r.; 22% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet; standaryzowany współczynnik zachorowalności 51,6/100 000). Szczyt zachorowań przypada na 55-69 rok życia. Liczba zachorowań na raka piersi u mężczyzn wynosi około 130 przypadków rocznie. Rak piersi jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (5975 zgonów w 2014 r.; 14% ogółu zgonów z powodu nowotworów; standaryzowany współczynnik umieralności 14,8/100 000).

Według najnowszych danych KRN w Polsce w 2016 roku na nowotwór złośliwy sutka zachorowało 18 615 (23% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet) kobiet oraz 149 mężczyzn. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (standaryzacja na świat) kobiet na raka piersi w 2016 roku wyniósł 54,04/100 000 i był wyższy od oszacowanego w 2014 r. W 2016 r. odnotowano 6 493 zgonów kobiet z powodu raka piersi, co stanowiło drugą przyczynę zgonu wśród kobiet (14,5% wszystkich zgonów wśród kobiet, standaryzowany współczynnik umieralności 14,9/100 000 – zbliżony od odnotowanego w 2014 roku).

U około 20-30% chorych na raka piersi występuje nadekspresja receptora HER2.

#### Etiologia i patogeneza

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 zakończonego 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).

Receptor ludzkiego nabłonkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptor HER2) to przezbłonowe białko o aktywności kinazy tyrozynowej, biorące udział w przekazywaniu sygnału do podziału komórki. Nadekspresja (zwiększenie ilości białka receptorowego) lub amplifikacja (zbyt wiele kopii) genu HER2 zwiększa proliferację komórek nowotworowych, co skutkuje szybszymi przerzutami i opornością na niektóre leki.

#### 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 systemowego w stadium uogólnienia

U wielu chorych z przerzutami odległymi raka piersi, w dobrym stanie ogólnym, można skutecznie opanować proces nowotworowy za pomocą leczenia systemowego, które może prowadzić do remisji ognisk przerzutowych oraz wyraźnie przedłużyć życie. Leki takie jak docetaksel, winorelbina i kapecytabina umożliwiają uzyskanie większego odsetka odpowiedzi na leczenie.

U chorych z nasiloną ekspresją receptora HER2 na powierzchni komórek nowotworowych stosuje się trastuzumab. W przypadku progresji po leczeniu trastuzumabem u chorych w dobrym stanie można zastosować pertuzumab i trastuzumab lub lapatynib w skojarzeniu z docetakselem, co pozwala przełamać oporność na wcześniejsze leczenie skierowane wyłącznie przeciwko HER2.

U wielu chorych w stadium uogólnionym można zastosować hormonoterapię, w tym tamoksyfen, fulwestrant (inny antagonist receptoru estrogenowego), inhibitory aromatazy, ablację jajników metodą chirurgiczną lub farmakologiczną oraz progestageny. U chorych bez nasilonej ekspresji receptora HER2 w przypadku progresji w trakcie terapii inhibitorem aromatazy można zastosować ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem lub jednym z inhibitorów kinaz cyklinozależnych.

W Polsce w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” dla pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HER2+ dostępne są następujące terapie: trastuzumab (w adjuwancie lub neoadjuwancie), trastuzumab lub lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.

### Rokowanie

Wg VIII edycji klasyfikacji AJCC wyróżnia się dwa sposoby oceny stopnia zaawansowania klinicznego raka piersi. Pierwszy dotyczy określenia zaawansowania klinicznego według anatomicznej klasyfikacji TNM, drugi zaleca stosowanie rokowniczego stopnia zaawansowania klinicznego, zawierającego dodatkowo ocenę stopnia złośliwości, stanu receptorów ER, PgR i HER2, a także ewentualnie profilu molekularnego Oncotype DX.

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 receptora estrogenowego – ER (ang. estrogen receptor) i progesteronowego – PgR (ang. progesteron receptor);
- naciekanie okołuzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- stan receptora ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 – (ang. human epidermal receptor-2);
- stopień proliferacji na podstawie wskaźnika Ki-67.

Ważnym 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.

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

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.

Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Większość nawrotów (85%) występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%.

Źródło: PTOK 2018, KRN 2016, Janik-Papis 2010, OT.422.10.2019, Obwieszczenie MZ, Interna Szczeklika 2018

## 3.2. Technologia wnioskowana

### 3.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie</b>	Perjeta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 420 mg
<b>Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna</b>	L01XC13 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Substancja czynna</b>	Pertuzumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Rozsiany rak piersi (ICD-10: C50.9) u pacjentki leczonej wcześniej antracyklinami
<b>Dawkowanie</b>	420 mg co 3 tygodnie*
<b>Droga podania</b>	Do podania dożylnego po rozcieńczeniu
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 cykle leczenia
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>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 fosfoinozytoliowej (PI3K). Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto pertuzumab pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC).</p> <p>Chociaż pertuzumab sam powoduje hamowanie proliferacji ludzkich komórek nowotworowych, stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem istotnie zwiększa aktywność przeciwnowotworową w modelach ksenoprzeszczepu z nadmierną ekspresją HER2.</p>

Źródło: ChPL Perjeta, zlecenie MZ

\*Zgodnie z ChPL Perjeta dawkowanie leku obejmuje dawkę nasycającą 840 mg, a następnie dawkę podtrzymującą 420 mg co 3 tygodnie. W zleceniu MZ przewidziano wyłącznie dawkę podtrzymującą.

### 3.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 marca 2013, EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 grudnia 2017
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<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"> <li>leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy;</li> <li>leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy.</li> </ul> <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 z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Perjeta, zlecenie MZ

**Komentarz Agencji**

Lek Perjeta jest zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą chemioterapii choroby przerzutowej. Jednocześnie wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentki, która w pierwszej linii była leczona antracyklinami, a zatem oceniane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym.

## 4. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinia ekspercka została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W toku przygotowywania niniejszego opracowania otrzymano jedną opinię od prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej. Ekspert w przesłanej opinii odniósł się do istotności wnioskowanej technologii medycznej, co przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej**

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
	Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		-
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		-

Jako technologie obecnie stosowane w ocenianym wskazaniu, ekspert wskazał skojarzenie pertuzumab+trastuzumab+docetaksel (w ramach programu lekowego) oraz schematy złożone z leku cytotoksycznego (np. winorelbina, paklitaksel, kapecytabina) w skojarzeniu z trastuzumabem w przypadku braku możliwości zastosowania pertuzumabu. Jako najtańszą wśród nich wymienił chemioterapię w skojarzeniu z trastuzumabem.

Prof. Krzakowski, jako technologię rekomendowaną w ocenianym wskazaniu, wskazał terapię skojarzoną pertuzumab+trastuzumab+docetaksel, ale zaznaczył, że dowody na jej skuteczność (wg badania CLEOPATRA) dotyczą I linii leczenia. Wg eksperta *brak jest danych udowadniających wartość wnioskowanego leczenia u chorych wcześniej leczonych systemowo z powodu uogólnionego raka piersi*, a co za tym idzie brak jest też możliwości określenia relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka jego stosowania.

Eksperta zapytano również o stan przed i po zastosowaniu wnioskowanej interwencji oraz o następstwa choroby, a odpowiedzi zestawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 4. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia**

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

**Tabela 11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>1</sup>**

<b>Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia</b>	<b>Ekspert</b>	<b>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</b>
Przedwczesny zgon		X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		
Niezdolność do pracy		X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba		X
Obniżenie jakości życia		X

---

<sup>1</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

## 5. Analiza kliniczna

### 5.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania pertuzumabu skojarzonego z trastuzumabem i docetakselem w rozsiałym raku piersi u pacjentki leczonej wcześniej antracyklinami, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 1.10.2019. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** pacjenci z rozsiałym rakiem piersi (ICD-10: C50.9) leczeni wcześniej antracyklinami w ramach leczenia choroby przerzutowej.

**Interwencja:** pertuzumab (PERT) w skojarzeniu z trastuzumabem (TRAS) i docetakselem (DOC) w drugiej linii leczenia choroby przerzutowej.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii w analizowanej jednostce chorobowej.

**Typ badań:** przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych, a w przypadku ich braku, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku braku odnalezienia badań z wyższych poziomów dowodów naukowych rozważono możliwość włączenia badań z niższych poziomów (badań klinicznych nierandomizowanych; badań klinicznych jednoramiennych; badań obserwacyjnych; opisów przypadków).

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim.

### 5.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Ze względu na jednoznaczne wskazanie, że zlecenie stanowiące podstawę niniejszego raportu dotyczy stosowania schematu PERT+TRAS+DOC po niepowodzeniu leczenia antracyklinami, do analizy skuteczności klinicznej nie włączono badań opisujących stosowanie PERT+TRAS+DOC w drugiej linii po leczeniu innym niż z zastosowaniem antracyklin. W poniższej tabeli wymieniono odnalezione publikacje dotyczące omawianego schematu w drugiej linii leczenia, których nie włączono do opracowania.

**Tabela 5. Odnalezione opisy przypadków nie włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

Publikacja	Wcześniejsze leczenie choroby przerzutowej
Yokoi 2018	fluorouracyl + cisplatyna + chemoradioterapia; trastuzumab
Mori 2016	fulwestrant

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań dla pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem uwzględniających pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi, po wcześniejszym leczeniu antracyklinami. Odnaleziono natomiast jeden opis przypadku dotyczący bezpieczeństwa stosowania omawianego schematu u pacjentki z rakiem piersi w stadium IV, po leczeniu epirubicyną (należącą do grupy antracyklin) i cyklofosfamidem – Inoue 2017.

#### Inoue 2017

Publikacja dotyczy 55-letniej kobiety, która przechodziła coroczne badania piersi z powodu licznych obustronnych torbieli piersi. W badaniu fizykalnym wykryto guzek w lewej piersi i obrzęk lewego pachowego węzła chłonnoego. Rezonans magnetyczny wykazał guz o średnicy 3 cm, a tomografia komputerowa (CT) liczne przerzuty do wątroby. Biopsja potwierdziła diagnozę HER2-dodatniego raka śluzowokomórkowego



w stadium zaawansowania IV. Rozpoczęto chemioterapię epirubicyną i cyklofosfamidem, na skutek której rozwinęło się ostre zapalenie okołoaortalne. Po opanowaniu objawów, leczenie kontynuowano w schemacie: pertuzumab, trastuzumab, docetaksel bez dalszych zmian tętniakowych.

### 5.2.1. **Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

#### Informacje na podstawie ChPL Perjeta:

W ChPL Perjeta podano, że bezpieczeństwo produktu leczniczego Perjeta zostało ocenione w grupie ponad 6 000 pacjentów uczestniczących w badaniach fazy I, II i III prowadzonych z udziałem pacjentów chorych na różnego rodzaju nowotwory złośliwe i leczonych głównie produktem leczniczym Perjeta w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Badania te obejmowały badania rejestracyjne CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) i APHINITY (n=4804). Bezpieczeństwo produktu Perjeta było na ogół zgodne w tych badaniach, jakkolwiek częstość występowania oraz najczęstsze działania niepożądane leków różniły się w zależności od tego, czy produkt Perjeta podawano w monoterapii czy równocześnie z lekami przeciwnowotworowymi. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 30\%$ ) były: biegunka, łysienie, nudności, uczucie zmęczenia, neutropenia i wymioty. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 wg NCI-CTCAE ( $\geq 10\%$ ) były: neutropenia i gorączka neutropeniczna.

#### URPL, EMA, FDA

Nie odnaleziono komunikatów URPL, EMA, FDA.

### 5.2.2. **Ograniczenia analizy i badań włączonych do przeglądu**

Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak jakichkolwiek dowodów naukowych na skuteczność terapii pertuzumab + trastuzumab + docetaksel po niepowodzeniu leczenia antracyklinami. Ponadto nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania PERT+TRAS+DOC w omawianym wskazaniu. Do analizy został włączony opis przypadku, który – choć zgodny z kryteriami włączenia – dostarcza niewielu informacji na temat bezpieczeństwa terapii.

## 6. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee on Medicinal Products for Human Use) na podstawie zebranych informacji dotyczących jakości, bezpieczeństwa oraz efektywności stosowania produktu leczniczego Perjeta, wydał decyzję na drodze konsensus, że stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów z HER2-pozytywnym rakiem piersi z nieoperacyjnymi przerzutami lub lokalnymi nawrotami, u których nie stosowano wcześniej terapii anty-HER2 lub chemioterapii w leczeniu przerzutów jest korzystny i dlatego rekomendowane jest wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Perjeta w danym wskazaniu z zachowaniem środków ostrożności, które zawarte są w Charakterystyce Produktu Leczniczego Perjeta w rozdziale 4.2.

W raporcie EMA wskazano, że korzyści z zastosowania pertuzumabu są uważane za klinicznie istotne i mają potwierdzenie w badaniu BO17929 (badanie II-fazy, w którym badano terapię pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem w przerzutowym raku piersi wcześniej leczonym  $\leq 3$  schematami chemioterapii (w tym, m.in. antracyklinami – doksorubicyną), z progresją choroby podczas ostatniej terapii zawierającej trastuzumab). Wyniki trwających badań klinicznych: jednoramiennego PERSUE – 1. linia leczenia przerzutowego HER2-pozytywnego raka piersi (PER+TRAST+taksan) oraz w PHEREXA – 2. linia leczenia przerzutowego HER2- (PERT+TRAST+kapecytabina vs TRAST+kapecytabina) po niepowodzeniu trastuzumabu) pozytywnego raka piersi u pacjentów leczonych wcześniej trastuzumabem będą w stanie dostarczyć dodatkowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Perjeta. Ponadto pojawiły się obawy, że ryzyko kardiotoksyczności mogło być niedoszacowane na podstawie badania CLEOPATRA, jednak kwestia ta została również odpowiednio rozwiązana i stwierdzono, że nic nie wskazuje na znacząco zwiększone ryzyko kardiotoksyczności podczas stosowania ocenianej terapii.

W opinii prof. Krzakowskiego, konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej brak jest możliwości określenia relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Perjeta w ocenianym wskazaniu, ponieważ wniosek dotyczy leczenia nie ocenianego prospektywnie.

## 7. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono ceny i koszty ocenianej technologii lekowej na podstawie zlecenia MZ oraz danych DGL. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Perjeta, który jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” i B.9a „Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50)”. Warto zauważyć, że wyliczenia podane na podstawie komunikatu DGL mogą, ale nie muszą odzwierciedlać całkowitego instrumentem dzielenia ryzyka (RSS), jeżeli taki istnieje dla refundowanego produktu leczniczego. Mimo to, należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

**Tabela 6. Ceny i koszty produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab)**

Źródła danych	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] <sup>A</sup>	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] <sup>B</sup>	Koszt 3 cykli terapii** [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ*	██████	██████	██████
według obwieszczenia MZ na 1 września 2019 r.	10 200,00	11 566,80	34 700,40 (brutto)
według komun. katy DGL za marzec 2019 r.	7 734,26	8 770,65	26 311,95 (brutto)

<sup>A</sup> rozumiana jako cena zbytu netto

<sup>B</sup> z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%)

\*w drugim wniosku ocenianym obecnie w Agencji, dotyczącym refundacji leku Perjeta w ramach RDTL wskazana cena brutto za jedną fiolkę leku wynosi ██████ zł.

\*\* zgodnie z treścią zlecenia 3 cykle terapii obejmują podanie 3 fiolek leku

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt dla NFZ refundacji 3 cykli terapii lekiem Perjeta wynosi: ██████ PLN. Koszt ten jest ██████ od wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ oraz ██████ od wyliczonego na podstawie komunikatu DGL.

Warto nadmienić, że zgodnie ze zleceniem i wskazaniem rejestracyjnym leku Perjeta, pertuzumab ma być docelowo stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem. Trastuzumab jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych: B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, B.9a „Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50)” i „B.58 Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10 C16)”, tym samym nie jest refundowany w ramach analizowanego wskazania i nie ma możliwości finansowania go w analizowanym wskazaniu na innych zasadach niż w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Jednakże rozpatrywane zlecenie MZ nie uwzględniało oceny zasadności refundacji pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem a jedynie terapii pertuzumabem. Tym samym nie jest jasne jak zostanie sfinansowana terapia trastuzumabem w ramach terapii trójlekowej. Docetaksel jest dostępny w refundacji w ramach katalogu chemioterapii, także dla pacjentów z wnioskowanym wskazaniem (ICD-10 C50.9).

W tabeli poniżej przedstawiono koszt terapii trójlekowej, zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym leku Perjeta. W przypadku szacowania kosztu stosowania trastuzumabu przyjęto, że terapia będzie przeprowadza z użyciem produktu Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg widniejącego na Obwieszczeniu MZ na dzień 1 września 2019 r. Koszt leku dla NFZ przyjęto za Obwieszczeniem MZ, gdyż był niższy niż oszacowany na podstawie danych DGL za marzec 2019. Trastuzumab w postaci wstrzyknięcia podskórnego (600 mg), zgodnie z ChPL Perjeta, w ramach terapii skojarzonej podawany jest co 3 tygodnie, niezależnie od masy ciała pacjenta. Pozostałe produkty zawierające trastuzumab widniejące na Obwieszczeniu MZ (produkty stosowane w ramach infuzji) nie zostały uwzględnione w obliczeniach ze względu na konieczność dostosowania dawki do masy ciała pacjenta (brak danych o masie pacjenta).

W przypadku szacowania kosztu stosowania docetakselu koszt za mg substancji czynnej przyjęto na podstawie danych DGL za marzec 2019 r. (koszt dla NFZ mg substancji czynnej każdego refundowanego produktu niższy niż oszacowany na podstawie danych z Obwieszczenia MZ). W oszacowaniach uwzględniono średni koszt ważony liczbą zrefundowanych mg substancji czynnej w marcu 2019 r. na podstawie informacji

DGL. Zgodnie z ChPL Perjeta leczenie docetakselem można rozpocząć od dawki 75 mg/m<sup>2</sup> pc., a następnie dawkę tę zwiększyć do 100 mg/m<sup>2</sup> pc., w zależności od wybranego schematu dawkowania i tolerowania dawki początkowej. Alternatywnie, docetaksel może być podawany w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie od początku leczenia, również w zależności od wybranego schematu dawkowania. W oszacowaniach przyjęto drugi wariant dawkowania (konserwatywnie) oraz przyjęto, że przeciętnie powierzchnia ciała wynosi 1,7 m<sup>2</sup>.

Koszt 3 cykli terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Koszt 3 cykli terapii skojarzonej pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w przeliczeniu na 1 pacjenta**

Kategoria kosztów	Koszt pertuzumabu (Perjeta)* [brutto PLN]	Koszt trastuzumabu [brutto PLN]	Koszt docetakselu [brutto PLN]	Koszt terapii skojarzonej [brutto PLN]
Koszt 3 cykli terapii (długość cyklu 3 tygodnie)	██████████ (zlecenie MZ) 26 311,95 (dane DGL)	12 746,04	389,79	██████████ (zlecenie MZ) 39 447,77 (dane DGL)

\*zgodnie z treścią zlecenia 3 cykle terapii obejmują podanie 3 fiolek leku

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

W swojej opinii prof. Krzakowski oszacował, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL, wyniesie około 1 000 chorych rocznie.

**Tabela 8. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt brutto 3 cykli terapii w populacji docelowej [PLN] na 1000 pacjentów	
	Pertuzumab (Perjeta)*	Terapia trójlekowa (pertuzumab* + trastuzumab + docetaksel)
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████
według komunikatu DGL za marzec 2019 r.	26 311 945	39 447 770

\*zgodnie z treścią zlecenia 3 cykle terapii obejmują podanie 3 fiolek leku

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych pertuzumabu w ramach RDTL u 1000 pacjentów przez 3 cykle wyniesie: ██████████ brutto, uwzględniając cenę ze zlecenia MZ. Przy tej samej cenie pertuzumabu koszt 3 cykli terapii trójlekowej (pertuzumab + trastuzumab + docetaksel) wyniesie ██████████ brutto. Przy uwzględnieniu ceny Perjeta z danych DGL wartości te wynoszą odpowiednio 26,3 mln zł i 39,4 mln zł (brutto)

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu terapii. Wielkość populacji wskazana przez eksperta wydaje się być przeszacowana biorąc pod uwagę, że populacja pacjentów stosujących oceniany schemat w I linii leczenia w opracowaniu nr OT.422.82.2019 również została oszacowana na 1000 pacjentów. Dodatkowo populacja może być przeszacowana ze względu na brak dowodów naukowych w ocenianej populacji.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polska Unia Onkologii (PUO);
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO);
- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGIN);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- European Society for Medical Oncology (ESMO);
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Korzystano również z wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.09.2019 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich, międzynarodowych oraz wytycznych organizacji odnoszących się do leczenia pacjentek z rakiem piersi HER2+ z przerzutami (tj. w IV stopniu zaawansowania nowotworu wg VIII edycji klasyfikacji AJCC - American Joint Committee on Cancer).

W ramach niniejszego raportu opisano najbardziej aktualne rekomendacje tj. PTOK 2019, NCCN 2019 oraz ESMO 2018. Najważniejsze informacje zawarte we wspomnianych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje polskie</b>	
<p><b>PTOK 2019</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu raka piersi</b> <u>Zalecenia terapeutyczne dla pacjentów w IV stopniu zaawansowania HER2-pozytywnego raka piersi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie anty-HER2 należy rozpocząć w momencie rozpoznania uogólnionego raka piersi (I, A).</li> <li>• W I linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i <b>pertuzumabu</b> (I, A).</li> <li>• W przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trastuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anty-HER2 w kolejnych liniach leczenia (II, B).</li> <li>• W drugiej i kolejnych liniach leczenia najskuteczniejszym postępowaniem jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym — emtanzyną (T-DM1) (I, A).</li> <li>• W dalszych liniach leczenia można rozważyć stosowanie skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną (I, B) lub trastuzumabem (I, B).</li> <li>• Z uwagi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami (II, B).</li> <li>• W trakcie leczenia trastuzumabem należy monitorować czynność serca (III, A).</li> <li>• U chorych z cechą ER+ (obecnością receptorów estrogenowych)/HER2+ po zakończeniu chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z anty-HER2 należy kojarzyć leczenie anty-HER2 z hormonoterapią (III, B).</li> </ul> <p>U chorych z cechą HER2+, u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem antracyklin, taksoidów i trastuzumabu, dodanie lapatynibu do kapecytabiny znamienne wydłuża PFS.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p>I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją.</p> <p>II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru),</p> <p>III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce,</p> <p>B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<p><b>NCCN 2019 (amerykańskie)</b> Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w raku piersi</b> <u>Zalecenia terapeutyczne układowego leczenia pacjentów w IV stopniu zaawansowania HER2-pozytywnego raka piersi (siła rekomendacji 2A – chyba, że wskazano inaczej):</u> <u>Preferowane schematy leczenia w I linii choroby przerzutowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>pertuzumab</b> + trastuzumab + docetaksel (siła zaleceń: 1)<sup>1</sup></li> <li>• <b>pertuzumab</b> + trastuzumab + paklitaksel<sup>2</sup></li> </ul> <p><u>Inne schematy leczenia w I linii choroby przerzutowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ado-trastuzumab emtanzyna (T-DM1)</li> <li>• trastuzumab + paklitaksel<sup>1</sup>+ karboplatyna</li> <li>• trastuzumab + docetaksel<sup>1</sup></li> <li>• trastuzumab + winorelbina<sup>1</sup></li> <li>• trastuzumab + kapecytabina</li> <li>• lapatynib + kapetycabina</li> <li>• trastuzumab + lapatynib (bez leków cytotoksycznych)</li> <li>• trastuzumab + inne leki<sup>1,3,4</sup></li> </ul> <p>W przypadku progresji w dalszych liniach leczenia należy rozważyć dalsze leczenie chemioterapią w połączeniu z terapią HER2-celowaną (pacjenci wcześniej leczeni skojarzeniem CTH+TRA powinni rozważyć terapię PER+TRA w połączeniu (lub bez) z leczeniem cytotoksycznym (winorelbina lub taksany). Korzyść ze stosowania kolejnych linii chemioterapii powinna być oceniona przez klinicystów w porozumieniu z pacjentami. Należy pamiętać, że trastuzumab w połączeniu z antracyklinami ma silne działanie kardiotoksyczne. Należy też unikać równoległego stosowania TRA+PER z antracyklinami.</p> <p><sup>1</sup>autorzy wytycznych wskazują, że u pacjentów wcześniej leczonych chemioterapią oraz trastuzumabem w przypadku braku pertuzumabu w chorobie przerzutowej można rozważyć wprowadzenie w jednej linii leczenia trastuzumabu w skojarzeniu z <b>pertuzumabem</b> z/lub bez leków cytotoksycznych (takich jak winorelbina, taksany) Potrzebne są dalsze badania w celu ustalenia idealnej strategii sekwencyjnego leczenia pacjentów z HER2-pozytywnym rakiem piersi;</p> <p><sup>2</sup>trastuzumab i hialuronidaza (ang. hyaluronidase-oysk) do stosowania podskórnego mogą być zamiennikiem dla trastuzumabu;</p> <p><sup>3</sup>trastuzumab podawany w skojarzeniu antracyklinami jest związany ze znacznym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Należy unikać jednoczesnego podawania trastuzumabu i <b>pertuzumabu</b> z antracyklinami;</p> <p><sup>4</sup>trastuzumab może być bezpiecznie stosowany w skojarzeniu ze wszystkimi lekami nie będącymi antracyklinami i innymi pojedynczymi lekami wymienionymi powyżej w leczeniu nawracającego lub przerzutowego raka piersi.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody</i></p> <p>2A <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p><b>ESMO 2018 (europejskie)</b> Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z zaawansowanym (tj. w III lub IV stopniu wg VIII edycji klasyfikacji AJCC) rakiem piersi</b> <u>Zalecenia terapeutyczne dla pacjentów z HER2-pozytywnym rakiem piersi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia anty-HER2 powinna być zaoferowana wcześniej (jako terapia pierwszej linii) wszystkim pacjentom z HER2-pozytywnym zaawansowanym rakiem piersi, z wyjątkiem przypadków przeciwwskazania do stosowania takiej terapii (1/A, konsensus 98%);</li> <li>• pacjenci, którzy otrzymali dowolny typ terapii anty-HER2 w ramach (neo)adjuwantu nie powinni być wykluczani z badań klinicznych dotyczących zaawansowanego raka piersi HER2 dodatniego. Pacjenci ci pozostają kandydatami do terapii anty-HER2 (1/B, konsensus 100%);</li> <li>• w ramach terapii pierwszej linii, w przypadku pacjentów z HER2 dodatnim, zaawansowanym rakiem piersi leczonych wcześniej trastuzumabem w adiuwancie, gdy przeżycie bez objawów choroby (DFI, ang. disease free interval) wynosiło &gt;12 mies. lub nieleczonych wcześniej trastuzumabem zaleca się chemioterapię w skojarzeniu z trastuzumabem nad skojarzeniem chemioterapii z lapatynibem ze względu na lepsze wyniki w zakresie PFS i OS (1/A, konsensus 95%);</li> <li>• standardową terapią I linii u pacjentów wcześniej nieleczonych terapią anty-HER2 jest skojarzenie chemioterapii z trastuzumabem i <b>pertuzumabem</b>, ponieważ wykazano przewagę tej terapii nad skojarzeniem chemioterapii z trastuzumabem w zakresie OS w tej populacji (1/A, konsensus 86%);</li> <li>• u pacjentów wcześniej leczonych (w (neo)adiuwancie lekiem anty HER-2) ważną opcją w pierwszej linii leczenia jest chemioterapia w skojarzeniu trastuzumabem i <b>pertuzumabem</b>. Niewielu (88) takich</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>pacjentów było leczonych w badaniu CLEOPATRA i wszyscy z czasem od ostatniej dawki trastuzumabu &gt;12 miesięcy (I/A, konsensus 76%);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów HER2+ wcześniej nieleczonych skojarzeniem <b>pertuzumabu</b>, trastuzumabu i chemioterapii, akceptowalne jest zastosowanie takiej terapii po pierwszej linii leczenia (II/B, konsensus 76%)</li> <li>• po pierwszej linii leczenia, terapia trastuzumabem emtansyny (T-DM1) daje najlepsze wyniki w porównaniu do innych opcji leczenia skierowanych na HER2 w drugiej linii (lapatynib + kapecytabina) oraz dalszej (zgodnie z wyborem lekarza). Niemniej brakuje danych o stosowaniu T-DM1 po leczeniu skojarzonym trastuzumabem i pertuzumabem. (I/A) (konsensus 88%).</li> <li>• w przypadku, gdy pertuzumab nie jest stosowany, schematy pierwszej linii w HER2 dodatnim zaawansowanym raku piersi obejmują trastuzumab w skojarzeniu z winorelbina lub taksanem. Inne leki cytotatyczne mogą być stosowane w połączeniu z trastuzumabem ale nie są dobrze zbadane i nie są preferowane (I/A, konsensus 88%);</li> <li>• w kolejnych liniach leczenia trastuzumab może być podawany z różnymi chemioterapeutykami, m.in. winorelbina (o ile nie była stosowana w pierwszej linii), taksanami (o ile nie były stosowane w pierwszej linii), kapecytabiną, erybuliną, antracyklinami liposomalnymi, platyną, gemcytabiną albo metronomiczną chemioterapią cyklofosfamidem i metotreksatem. Decyzja o leczeniu powinna być indywidualizowana i powinna uwzględniać profil toksyczności, poprzednie leczenie, preferencja pacjenta i dostępność preparatów. (II/A) (konsensus 91%);</li> <li>• jako chemioterapię do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem oraz pertuzumabem zaleca się docetaksel (I/A) oraz paklitaksel (I/B). Możliwe jest również dodanie winoreliny (II/A), nabpaklitakselu (II/B) oraz kapecytabiny (II/A) (konsensus 86%).</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i></p> <p><i>B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak wsparcia finansowego do zdeklarowania</p>

Skróty: ESMO – European Society for Medical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PER - pertuzumab, TRA - trastuzumab, CTH - chemioterapia

Wszystkie opisane wytyczne jako terapię preferowaną w I linii leczenia przerzutowego raka piersi HER2 dodatniego zalecają terapię skojarzoną pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią. Zalecaną chemioterapią jest docetaksel (preferowany) lub paklitaksel. Wszystkie opisane wytyczne wskazują na silną rekomendację i wysoką jakością dowodów dla powyższej terapii. Dodatkowo wytyczne ESMO 2018 dopuszczają możliwość zastosowania skojarzenia pertuzumabu, trastuzumabu i chemioterapii w drugiej linii u pacjentów HER2+, którzy nie byli wcześniej leczeni takim skojarzeniem.

Innymi opcjami stosowanymi w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi są: ado-trastuzumab emtanzyna, trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną. Powyższe terapie są mniej preferowane w I linii niż terapią skojarzoną z pertuzumabem, bądź zalecane do stosowania od drugiej linii leczenia zaawansowanego raka piersi (po zastosowaniu PERT+TRST+DOC).

Jako najskuteczniejszą opcję terapeutyczną drugiej linii wytyczne wskazują koniugat trastuzumabu z emtanzyną. Zalecanymi schematami leczenia są również: lapatynib z kapecytabiną lub TRAS (PTOK 2019), TRAS w skojarzeniu z chemioterapią, m.in. winorelbina, taksanami, o ile nie były stosowane w pierwszej linii, kapecytabiną, erybuliną, antracyklinami liposomalnymi, platyną, gemcytabiną albo metronomiczną chemioterapią cyklofosfamidem i metotreksatem. (ESMO 2018). Wytyczne podkreślają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w przypadku skojarzenia trastuzumabu z antracyklinami (z pertuzumabem lub bez) i nie zalecają stosowania tego schematu (NCCN 2019, PTOK 2019).

### Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Jako komparator dla wnioskowanej technologii rozważano trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (refundowany w ocenianym wskazaniu w skojarzeniu z kapecytabiną), lapatynib z kapecytabiną (refundowany w ocenianym wskazaniu) i lek Kadcyla (trastuzumab emtanzyna). Ostatecznie nie przyjęto trastuzumabu emtanzyny jako komparatora, ponieważ jest on zarejestrowany do stosowania po niepowodzeniu terapii innej



niż antracykliny (trastuzumabem i taksanem), a także ma niższą siłę zaleceń w rekomendacjach klinicznych niż oceniany schemat leczenia (pertuzumab + trastuzumab + docetaksel). Jako komparator dla wnioskowanej technologii przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

## 10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Inoue 2017	Inoue M. et al., Periaortitis induced by epirubicin and cyclophosphamide for a patient with advanced breast cancer, International Cancer Conference Journal, 11;6(4):180-183, 2017
Mori 2016	Mori R. et al. Appendicitis caused by the metastasis of HER2-positive breast cancer, Surgical Case Reports 2:104, 2016
Yokoi 2018	Yokoi S. et al., Double primary recurrent human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and esophageal cancer that responded well to chemotherapy, International Cancer Conference Journal 8:17–23, 2019
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2018	Cardoso F. et al., 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4), Annals of Oncology 29: 1634–1657, 2018
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer version 3.2019 – September 6, 2019
PTOK 2019	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14
Pozostałe publikacje	
ChPL Perjeta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Perjeta (pertuzumab), data ostatniej aktualizacji: 15.04.2019 r.
KRN 2016	<a href="http://onkologia.org.pl/raporty/">http://onkologia.org.pl/raporty/</a> data dostępu: 02.10.2019 r.
OT.422.10.2019	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, 20 lutego 2019 r.
Janik-Papis 2010	Janik-Papis K., Błasiak J. Molekularne wyznaczniki raka piersi. Inicjacja i promocja – część I, Nowotwory Journal of Oncology 2010 volume 60, Number 3, 236–247
Szczekliak 2018	Interna Szczeklika 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 1.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search "Breast Neoplasms"[Mesh]	281345
2	Search breast[Title/Abstract]	412590
3	Search (((cancer[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]	2829333
4	Search human mammary[Title/Abstract]	4396
5	Search (human mammary[Title/Abstract]) OR breast[Title/Abstract]	414522
6	Search (((human mammary[Title/Abstract]) OR breast[Title/Abstract]) AND (((cancer[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract])	334547
7	Search ("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (((human mammary[Title/Abstract]) OR breast[Title/Abstract]) AND (((cancer[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]))	389033
8	Search ((advanced) OR metastatic) OR metasta*	1752111
9	Search ((stage IV) OR stage 4) OR stage four	318327
12	Search "pertuzumab" [Supplementary Concept]	478
13	Search ((pertuzumab[Title/Abstract]) OR Omnitarg[Title/Abstract]) OR Perjeta[Title/Abstract]	850
14	Search ("pertuzumab" [Supplementary Concept]) OR (((pertuzumab[Title/Abstract]) OR Omnitarg[Title/Abstract]) OR Perjeta[Title/Abstract])	953
15	Search (((((advanced[Title/Abstract]) OR metastatic[Title/Abstract]) OR metasta*[Title/Abstract]) OR stage IV[Title/Abstract]) OR stage 4[Title/Abstract]) OR stage four[Title/Abstract]	840459
16	Search (((((((advanced[Title/Abstract]) OR metastatic[Title/Abstract]) OR metasta*[Title/Abstract]) OR stage IV[Title/Abstract]) OR stage 4[Title/Abstract]) OR stage four[Title/Abstract]) AND (((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (((human mammary[Title/Abstract]) OR breast[Title/Abstract]) AND (((cancer[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]))) AND (("pertuzumab" [Supplementary Concept]) OR ((pertuzumab[Title/Abstract]) OR Omnitarg[Title/Abstract]) OR Perjeta[Title/Abstract])))	445
17	Search ((HER[Title/Abstract]) OR human epidermal receptor[Title/Abstract]) OR human epidermal growth factor receptor[Title/Abstract]	153830
18	Search (((((HER[Title/Abstract]) OR human epidermal receptor[Title/Abstract]) OR human epidermal growth factor receptor[Title/Abstract]) AND (((((((advanced[Title/Abstract]) OR metastatic[Title/Abstract]) OR metasta*[Title/Abstract]) OR stage IV[Title/Abstract]) OR stage 4[Title/Abstract]) OR stage four[Title/Abstract]) AND (((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (((human mammary[Title/Abstract]) OR breast[Title/Abstract]) AND (((cancer[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]))) AND (("pertuzumab" [Supplementary Concept]) OR ((pertuzumab[Title/Abstract]) OR Omnitarg[Title/Abstract]) OR Perjeta[Title/Abstract])))	231

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 1.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	breast.ab,kw,ti.	567075
2	"cancer*".ab,kw,ti.	2397940
3	"carcinoma*".ab,kw,ti.	841309
4	"tumor*".ab,kw,ti.	1850747
5	"neoplasm*".ab,kw,ti.	254985
6	human mammary.ab,kw,ti.	5359
7	1 or 6	569221
8	2 or 3 or 4 or 5	3752304

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
9	7 and 8	480263
10	advanced.ab,kw,ti.	594245
11	metastatic.ab,kw,ti.	332633
12	"metasta*" .ab,kw,ti.	693730
13	stage IV.ab,kw,ti.	37543
14	stage 4.ab,kw,ti.	10803
15	stage four.ab,kw,ti.	387
16	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	1221387
17	9 and 16	131232
18	pertuzumab.ab,kw,ti.	1982
19	Omnitarg.ab,kw,ti.	15
20	perjeta.ab,kw,ti.	51
21	18 or 19 or 20	1992
22	17 and 21	1048
23	her.ab,kw,ti.	230107
24	human epidermal receptor.ab,kw,ti.	178
25	human epidermal growth factor receptor.ab,kw,ti.	10880
26	23 or 24 or 25	238958
27	22 and 26	395
28	limit 27 to (human and embase)	229

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 1.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(breast):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	45370
2	(cancer):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	151059
3	(carcinoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39262
4	(tumor):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	70446
5	(neoplasm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	73333
6	(human mammary):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1064
7	#1 or #6	45880
8	#2 OR #3 OR #4 OR #5	197668
9	#7 AND #8	36219
10	(advanced):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	61584
11	(metastatic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24337
12	(metasta*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39537
13	(stage IV):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13201
14	(stage 4):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	37982
15	(stage four):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	69609
16	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	144255
17	#9 and # 16	5156
18	(pertuzumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	459
19	(omnitarg):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
20	(perjeta):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30

---

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
21	#18 or #19 or #20	459
22	#17 and #21	73
23	(her):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7072
24	(human epidermal receptor):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3715
25	(human epidermal growth factor receptor):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3606
26	#23 or #24 or #25	10517
27	#22 and #26	42

## 11.2. Diagram selekcji badań

