



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Perjeta (pertuzumab)

we wskazaniu:

rak piersi HER2+ z przerzutami (ICD-10: C50.8)
jako I linia leczenia systemowego

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

Nr: OT.422.82.2019

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

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

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

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
1. Podsumowanie	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
3. Problem decyzyjny	10
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
4. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją	13
5. Analiza kliniczna	15
5.1. Opis metodyki.....	15
5.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	16
5.3. Wyniki.....	16
5.3.1. Analiza skuteczności	16
5.3.2. Analiza bezpieczeństwa	19
5.3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania Gamucci 2019	19
5.3.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	19
5.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	20
6. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	22
7. Konkurencyjność cenowa	23
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	25
9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej.....	26
10. Piśmiennictwo	30
11. Załączniki.....	31
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	31
11.2. Diagram selekcji badań	33

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

18.09.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.4923.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

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

- Wnioskowane wskazanie:

rak piersi HER2+ z przerzutami (ICD-10: C50.8)

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 (4 fiolki á 420 mg)

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem znak PLD.46434.4923.2019.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), we wskazaniu: rak piersi HER2+ z przerzutami (ICD-10: C50.8), stosowanego jako I linia leczenia systemowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu, wcześniejsze leczenie obejmowało: leczenie operacyjne, antracykliny, taksany oraz trastuzumab w ramach leczenia uzupełniającego. U pacjentki wystąpiła progresja po leczeniu uzupełniającym w czasie krótszym niż 12 miesięcy.

Produkt Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem jest obecnie refundowany w ramach I linii leczenia chorych z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi HER2 dodatnim w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Jednakże, jednym z kryteriów uniemożliwiających udział w programie jest przebyte leczenie uzupełniające trastuzumabem, jeżeli okres od zakończenia terapii trastuzumabem do nawrotu raka piersi jest krótszy niż 12 miesięcy. 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

Do opracowania włączono 3 publikacje wytycznych klinicznych: polskie (PTOK 2019), amerykańskie (NCCN 2019) oraz europejskie (ESMO 2018). We wszystkich dokumentach jako terapię preferowaną w I linii leczenia przerzutowego raka piersi HER2 dodatniego wskazywano terapię skojarzoną pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią (preferowany docetaksel). Innymi opcjami rekomendowanymi w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi są: ado-trastuzumab emtansyna (wyłącznie przez wytyczne NCCN), trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz lapatynib w skojarzeniu kapetycabiną. Trastuzumab oraz lapatynib w skojarzeniu kapetycabiną są refundowane w ramach programu lekowego B.9, z tego względu nie stanowią komparatora dla analizowanej technologii. Ado-trastuzumab emtansyna nie jest terapią refundowaną w Polsce i jest zarejestrowany w leczeniu pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego. Jednakże ze względu na fakt, iż nie jest rekomendowanych przez wytyczne polskie oraz europejskie w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi oraz niższą siłę rekomendacji dla tej terapii niż dla pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem nadaną przez ekspertów z NCCN uznano, że nie stanowi on właściwego komparatora dla wnioskowanej interwencji. Zgodnie z powyższym zdecydowano, że alternatywną technologią medyczną dla zastosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w ocenianym wskazaniu jest brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (ang. best supportive care, BSC).

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań dla pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem uwzględniających pacjentki z przerzutowym rakiem piersi HER2+, u których doszło do progresji w ciągu < 12 mies. po leczeniu uzupełniającym w postaci trastuzumabu i leków z grupy antracyklin i taksanów. Do przeglądu włączono natomiast jednoramienne retrospektywne badanie obserwacyjne Gamucci 2019 dotyczące zastosowania leczenia skojarzonego pertuzumabem, trastuzumabem i taksanami, w tym docetakselem przeprowadzone w populacji szerszej niż docelowa, tzn. u chorych z zaawansowanym rakiem piersi HER2+. Badanie to obejmowało również niewielką grupę pacjentek (14/264;

5,3%) odpowiadających częściowo charakterystyce podanej w zleceniu MZ, tzn. chore z nawrotem w okresie ≤ 12 mies. względem zakończenia terapii adjuwantowej trastuzumabem. Ponadto badanie obejmowało 28,4% (75/264) pacjentek leczonych trastuzumabem w ramach terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których wystąpił nawrót choroby. Nie jest wiadome, czy oprócz trastuzumabu chore te przyjmowały również chemioterapię w postaci antracyklin i taksanów w ramach wcześniejszej terapii, nieznanym jest również rodzaj taksanu przyjmowanego w skojarzeniu z pertuzumabem i trastuzumabem.

W ramach ocenianego okresu obserwacji (mediana 21 mies.) nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w populacji ogólnej oraz w podgrupie leczonych trastuzumabem na wcześniejszym etapie choroby. Pacjentki, w przypadku których trastuzumab był stosowany we wcześniejszym stadium choroby charakteryzowały się IS mniejszym odsetkiem 2-letniego przeżycia niż chore nieleczone wcześniej trastuzumabem (67,5% vs 85,6%). Wyniki analizy wieloczynnikowej wykazały IS ponad dwukrotnie wyższe ryzyko zgonu w przypadku chorych poddanych wcześniej leczeniu trastuzumabem. Nie zaobserwowano natomiast IS różnic w zakresie odsetków 2-letniego przeżycia w zależności od stosowanego taksanu.

Mediana PFS w populacji chorych z badania Gamucci 2019 ogółem wyniosła 21 mies. (95%CI: 17; 25). W przypadku chorych stosujących trastuzumab we wcześniejszych stadiach choroby mediana PFS osiągnęła wartość 17 mies. i nie różniła się IS od mediany PFS w grupie nieleczonej wcześniej trastuzumabem (23 mies., $p=0,10$). Nie zaobserwowano również IS różnic między chorymi w zależności od stosowanego taksanu.

W zakresie oceny ORR – całkowitego współczynnika odpowiedzi nie stwierdzono IS różnic między grupą leczoną wcześniej trastuzumabem a chorymi, które nie stosowały wcześniej tego leku. Zaobserwowano natomiast IS różnice w częstości ORR w zależności od przyjmowanego taksanu – D: 82,9% vs PA: 66,1% ($p=0,005$). W populacji ogółem ORR wyniósł 77,3%.

Zdaniem autorów publikacji Gamucci 2019 nie zaobserwowano niższej skuteczności schematu P+T+D/PA w subpopulacji chorych z progresją w okresie < 12 mies. od końca terapii adjuwantowej trastuzumabem. Przedstawione powyżej wyniki porównań pomiędzy poszczególnymi podgrupami uczestniczącymi w badaniu Gamucci 2019 należy interpretować z ostrożnością z uwagi na możliwe różnice w charakterystyce wyróżnionych grup pacjentów.

Bezpieczeństwo

W badaniu Gamucci 2019 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: biegunka, wysypka, zapalenie błony śluzowej, świąd. U 9,4% chorych wystąpiło zdarzenie kardi toksyczne dowolnego stopnia nasilenia, a w przypadku 3,4% chorych konieczne było zaprzestanie leczenia.

Zgodnie z ChPL Perjeta najczęstsze działania niepożądane pertuzumabu, to: biegunka, łysienie, nudności, uczucie zmęczenia, neutropenia i wymioty. Spośród działań o nasileniu 3-4 stopnia najczęściej występują 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 (4 fiołki leku) wynosi: ████████ PLN. Koszt ten jest ████████ od wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ oraz ████████ od wyliczonego na podstawie komunikatu DGL (35 082,59 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 samej 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 dla NFZ 3 cykli terapii skojarzonej pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem oszacowano na ████████ PLN biorąc pod uwagę cenę ze zlecenia MZ i na 48 tys. PLN uwzględniając dane DGL dla pertuzumabu. Zgodnie ze zleceniem uwzględniono w oszacowaniach 4 fiołki leku Perjeta.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych pertuzumabu w ramach RDTL u 1000 pacjentów (liczebność populacji na podstawie opinii dr Jagielskiej) przez 3 cykle wyniesie: ████████ PLN, uwzględniając cenę ze zlecenia MZ. Przy tej samej cenie pertuzumabu koszt 3 cykli terapii trójlekowej (pertuzumab + trastuzumab + docetaksel) wyniesie ████████ PLN. Przy uwzględnieniu ceny Perjeta z danych DGL wartości te wynoszą odpowiednio 35,1 mln PLN i 48,2 mln PLN.

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem znak PLD.46434.4923.2019.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: rak piersi HER2+ z przerzutami (ICD-10: C50.8), stosowanego jako I linia leczenia systemowego. W załączniku do zlecenia doprecyzowano, że dotychczasowe leczenie obejmowało: leczenie operacyjne, antracykliny, taksany oraz trastuzumab w ramach leczenia uzupełniającego. U pacjentki wystąpiła progresja po leczeniu uzupełniającym w czasie krótszym niż 12 miesięcy.

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 I linii 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 przebyte leczenie uzupełniające trastuzumabem, jeżeli okres od zakończenia terapii trastuzumabem do nawrotu raka piersi jest krótszy niż 12 miesięcy. 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: rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9) u pacjentki leczonej wcześniej antracyklinami.

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 C50.8 wskazuje na zmianę przekraczającą granice sutka.

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 (5 975 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 zakończonym 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.

Ponadto dr Jagielska wskazała, że najbardziej dotkliwymi objawami i konsekwencjami choroby są: ból, wyniszczenie, pogorszenie stopnia sprawności.

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 receptor estrogenu), 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 cyklicznych.

W Polsce w ramach programu lekowy B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” dla pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HER2+ dostępne są następujące terapie: trastuzumab, 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 estrogenu – ER (ang. estrogen receptor) i progesteronowego – PgR (ang. progesteron receptor);
- naciekanie okolicy 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 okolicy 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%.

W opinii dr Jagielskiej, ankietowanej przez Agencję, rokowanie w analizowanym wskazaniu jest niekorzystne.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Perjeta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 420 mg
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XC13 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Pertuzumab
Wnioskowane wskazanie	Rak piersi HER2+ z przerzutami (ICD-10: C58.0) jako I linia leczenia systemowego
Dawkowanie	Dawka nasycająca 840 mg, dawka podtrzymująca 420 mg co 3 tygodnie
Droga podania	Do podania dożylnego po rozcieńczeniu
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 cykle leczenia
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<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-fosfoinozytolowej (PI3K). Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto pertuzumab pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (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

3.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 marca 2013 (EMA) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 grudnia 2017
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Rak piersi we wczesnym stadium</u></p> <p>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></p> <p>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 neresekcyjną 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	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

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

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie eksperckie zostały przygotowane 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 dr Beaty Jagielskiej. Ekspertka w przesłanej opinii odniosła się do istotności wnioskowanej technologii medycznej, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Ekspert	Dr Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
	Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		-

Dr Jagielska przywołała w opinii wyniki badania CLEOPATRA, w którym *mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 56,5 miesięcy w grupie otrzymującej kombinację pertuzumabu, w porównaniu z 40,8 miesięcy w grupie otrzymującej kombinację placebo (współczynnik ryzyka 0,68; 95%CI: 0,56; 0,84; p<0,001), różnica 15,7 miesiąca. Mediana czasu przeżycia bez progresji większa o 6,3 miesiąca w grupie pertuzumabu (współczynnik ryzyka 0,68; 95%CI: 0,59; 0,80). Pertuzumab przedłużył medianę czasu trwania odpowiedzi o 7,7 miesiąca.* Powyższe badanie dotyczyło zastosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w I linii leczenia przerzutowego raka piersi. Do badania kwalifikowano m.in. pacjentów wcześniej leczonych trastuzumabem w ramach terapii adjuwantowej, ale czas od ostatniej dawki adjuwantu do diagnozy choroby przerzutowej musiał wynosić co najmniej 12 miesięcy. Ze względu na powyższe kryterium włączenia badanie CLEOPATRA nie dotyczy wnioskowanej populacji (progresja po leczeniu uzupełniającym w czasie krótszym niż 12 miesięcy).

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	Dr Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		brak odpowiedzi
	Jakieś problemy z chodzeniem	X	
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		X
	Jakieś problemy z samoopieką	X	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		brak odpowiedzi
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	X	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		X
	Umiarkowany ból lub dyskomfort		
	Krańcowy ból lub dyskomfort	X	
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		X
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	X	

Tabela 11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Ekspert	Dr Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon		X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		-
Niezdolność do pracy		X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba		X
Obniżenie jakości życia		X

¹Wg Ustawy o świadczeniach

5. Analiza kliniczna

5.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania pertuzumabu we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.10.2019 r. 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 12.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (załącznik 11.1). W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: pacjentki z rakiem piersi HER2+ z przerzutami (ICD-10: C50.8) wymagający zastosowania I linii leczenia systemowego po progresji w czasie < 12 mies. po leczeniu uzupełniającym w postaci trastuzumabu i leków z grupy antracyklin i taksanów.

Interwencja: pertuzumab (P) w postaci infuzji dożyłnej podawany co 3 tygodnie w dawce 420 mg, z dawką nasycającą wynoszącą 840 mg. Zgodnie z zapisami ChPL pertuzumab podawany jest w skojarzeniu z trastuzumabem (T) i docetakselem.

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, badania z dostępnymi wynikami.

5.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań dla pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem uwzględniających pacjentki z przerzutowym rakiem piersi HER2+, u których doszło do progresji w ciągu < 12 mies. po leczeniu uzupełniającym trastuzumabem i lekami z grupy antracyklin i taksanów. Odnaleziono natomiast jedno retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące zastosowania leczenia skojarzonego pertuzumabem, trastuzumabem i taksanami, w tym docetakselem w ramach terapii I linii u chorych z zaawansowanym rakiem piersi HER2+ Gamucci 2019. Do badania tego włączono chore z przerzutowym rakiem piersi – u 145/264 (54,9%) z nich choroba przerzutowa stanowiła nawrót (progresję) wcześniejszej choroby. Mediana czasu wolnego od choroby wyniosła 53 mies. (zakres: 7 – 342). Wśród włączonych pacjentek 71/264 (26,9%) stosowało wcześniejszą terapię adjuwantową trastuzumabem i chemioterapią, 13/264 (4,9%) badanych zaś w ramach terapii adjuwantowej otrzymywało trastuzumabu i hormonoterapię. Chore z nawrotem w okresie ≤ 12 mies. po zakończeniu terapii adjuwantowej trastuzumabem stanowiły 5,3% analizowanej kohorty (14/264). Oceniana populacja tj. pacjentki z przerzutowym rakiem piersi HER2+, u których doszło do progresji w ciągu < 12 mies. po leczeniu adjuwantowym przy zastosowaniu trastuzumabu i leków z grupy antracyklin i taksanów (chemioterapii) stanowi więc subpopulację pacjentek włączonych do badania.

Analitycy Agencji odnaleźli również inne badania obserwacyjne (Stefanou 2018, Robert 2017, De Placido 2018) oraz dwa jednoramienne badanie eksperymentalne (Woodward 2019, Bachelot 2019), oceniające zastosowanie terapii skojarzonej P + T + lek z grupy taksanów w I linii leczenia w populacji chorych z przerzutowym rakiem piersi HER2+. Nie spełniały one jednak kryteriów włączenia do analizy. Jedynie w badaniu Gamucci 2019 wyszczególniono wyniki oceny skuteczności w dwóch subpopulacjach zbliżonych do ocenianej w ramach niniejszego raportu, tzn. wśród chorych przyjmujących P+T + docetaksel oraz wśród pacjentek, które przyjmowały trastuzumab w ramach terapii we wcześniejszym stadium leczenia – tzn. w terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej (subpopulacja ta obejmowała również chore, u których do nawrotu choroby doszło < 12mies. po zakończeniu terapii adjuwantowej trastuzumabem).

5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono charakterystykę włączonego do opracowania badania Gamucci 2019.

Tabela 5. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Gamucci 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Consorzio Interuniversitario Nazionale per la Bio-Oncologia (CINBO)	Wieloośrodkowe (22 ośrodki we Włoszech), obserwacyjne badanie jednoramienne retrospektywne. <u>Intervencja</u> – pertuzumab (P), podanie dożylnie – trastuzumab (T), podanie dożylnie – lek z grupy taksanów (D – docetaksel lub PA – paklitaksel), podanie dożylnie W publikacji nie podano informacji o sposobie dawkowania ww. leków. Wskazano jedynie, że terapię stosowano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Leczenie kontynuowano do momentu progresji, zgonu, wystąpienia nieakceptowanej reakcji toksycznej lub wycofania zgody przez pacjenta. W ramach terapii podtrzymującej 234/264 (88,6%) pacjentów otrzymywało terapię skojarzoną P+T. <u>Okres obserwacji:</u> Mediana: 21 mies. (zakres: 3 – 59) <u>Okres leczenia:</u> P+T+D: mediana 4 mies. (zakres: 1 – 16) P+T (terapia podtrzymująca): mediana 15 mies. (zakres: 2 – 43)	Pacjentki z zaawansowanym nowotworem piersi HER2+ otrzymujące P+T+D/PA w I linii leczenia.* <u>Liczba pacjentek:</u> Ogółem: 264 P+T+D: 205/264 (77,7%) Pacjentki z chorobą przerzutową w postaci nawrotu wcześniejszej choroby: 145/264 (54,9%) Pacjentki leczone trastuzumabem w ramach terapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej: 75/264 (28,4%) Pacjentki leczone trastuzumabem w ramach terapii adiuwantowej: 71/264 (26,9%) Pacjentki z nawrotem choroby ≤ 12 mies. od zakończenia terapii adiuwantowej trastuzumabem: 14/264 (5,3%) <u>Wiek:</u> Mediana: 53 lata <u>Czas wolny od choroby (w przypadku chorych z nawrotem):</u> Mediana: 53 mies. (zakres: 7 – 342)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • odpowiedź na leczenie.

*W publikacji Gamucci 2019 nie opisano kryteriów włączenia chorych do badania.

5.3. Wyniki

5.3.1. Analiza skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badania Gamucci 2019 dot. skuteczności leczenia chorych z przerzutowym rakiem piersi HER2+ schematem P+T+D/PA w ramach I linii leczenia. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Istotne klinicznie punkty końcowe

Przeżycie całkowite

W ramach ocenianego okresu obserwacji (mediana 21 mies.) nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. W poniższej tabeli przedstawiono odsetki 2-letniego przeżycia w populacji ogółem oraz w subpopulacjach: chorych stosujących skojarzenie P+T+D oraz pacjentek, u których stosowano trastuzumab we wcześniejszych stadiach choroby.

Tabela 6. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite

Punkt końcowy	Populacja	P+T+D/PA	
		n* (%)	N
Odsetek przeżycia 2-letniego	Ogółem	212 (80,5)	264
	Chore leczone schematem P+T+D	163 (79,4)	205
	Chore, u których stosowano trastuzumab we wcześniejszych stadiach choroby**	51 (67,5)	75

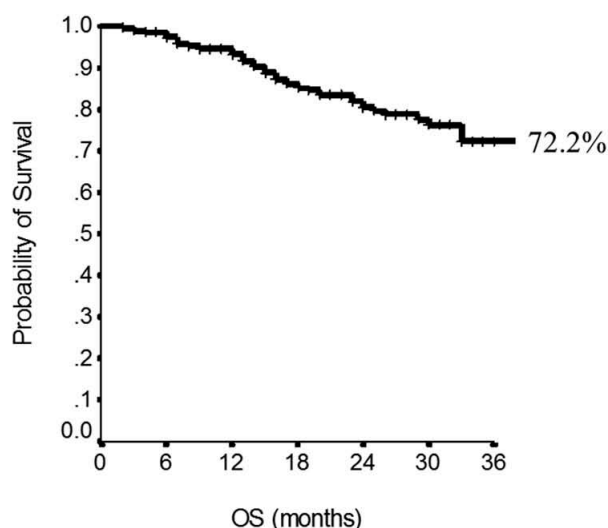
*Oszacowania własne analityków

**Neoadjuwant lub adjuwant

Zgodnie z informacją podaną w publikacji Gamucci 2019 chore, w przypadku których trastuzumab był stosowany we wcześniejszym stadium choroby charakteryzowały się IS mniejszym odsetkiem ($p=0,02$) 2-letniego przeżycia niż chore nieleczone wcześniej trastuzumabem (67,5% vs 85,6%). Wyniki przeprowadzonej przez autorów publikacji Gamucci 2019 analizy wieloczynnikowej wykazały IS ponad dwukrotnie wyższe ryzyko zgonu w przypadku chorych poddanych wcześniej leczeniu trastuzumabem ($HR=2,36$, 95%CI: 1,31-4,25; $p=0,004$).

Nie zaobserwowano IS różnic w zakresie odsetków 2-letniego przeżycia w zależności od stosowanego taksanu (D: 79,4% vs PA: 84,7%, $p=0,47$).

Krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) przedstawiono poniżej.

**Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego**

Jakość życia

Jakość życia nie była przedmiotem oceny w badaniu Gamucci 2019.

Pozostałe punkty końcowe

Przeżycie wolne od progresji

Mediana PFS w populacji chorych z badania Gamucci 2019 ogółem wyniosła 21 mies. (95%CI: 17; 25). W przypadku chorych stosujących trastuzumab we wcześniejszych stadiach choroby mediana PFS osiągnęła wartość 17 mies. i nie różniła się IS od mediany PFS w grupie nieleczonej wcześniej trastuzumabem (23 mies., $p=0,10$).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dot. odsetków rocznego PFS w populacji ogółem oraz w subpopulacjach: chorych stosujących skojarzenie P+T+D oraz chorych, u których stosowano trastuzumab we wcześniejszych stadiach choroby.

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji

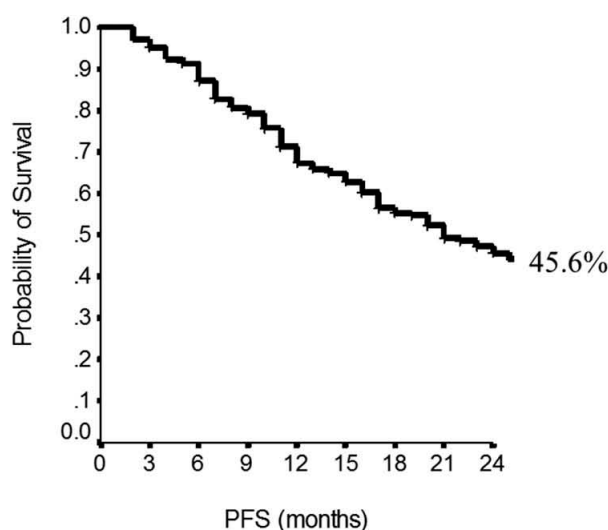
Punkt końcowy	Populacja	P+T+D/PA	
		n* (%)	N
Odsetek rocznego PFS	Ogółem	177 (67,2)	264
	Chore leczone schematem P+T+D	133 (65,0)	205
	Chore, u których stosowano trastuzumab we wcześniejszych stadiach choroby**	43 (58,0)	75

*Oszacowania własne analityków

**Neoadjuwant lub adjuwant

Jak podano w publikacji Gamucci 2019 nie zaobserwowano IS różnic między chorymi w zależności od stosowanego taksanu (roczny odsetek PFS – D: 65,0% vs PA: 74,8%, p=0,44).

Krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) przedstawiono poniżej.

**Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji**Odpowiedź na leczenie

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki stosowania terapii skojarzonej P+T+D/PA w postaci najlepszej osiągniętej odpowiedzi na leczenie, całkowitego wskaźnika odpowiedzi (ORR, ang. overall response rate) oraz korzyści klinicznej (CB – ang. clinical benefit).

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Populacja	P+T+D/PA		
		n (%)	N	
Najlepsza odpowiedź na leczenie	Odpowiedź całkowita	Ogółem	40 (15,2)	264
		Chore, u których stosowano trastuzumab we wcześniejszych stadiach choroby [§]	12 (16,0)	75
	Odpowiedź częściowa	Ogółem	169 (64,0)	264
		Chore, u których stosowano trastuzumab we wcześniejszych stadiach choroby [§]	46 (61,3)	75
	Stabilna choroba	Ogółem	41 (15,5)	264
		Chore, u których stosowano trastuzumab we wcześniejszych stadiach choroby [§]	15 (20,0)	75
Progresja choroby	Ogółem	14 (5,3)	264	
ORR – całkowity współczynnik odpowiedzi*	Ogółem	204 (77,3)** 95%CI: 72,2; 82,3	264	

Punkt końcowy	Populacja	P+T+D/PA	
		n (%)	N
	Chore, u których stosowano trastuzumab we wcześniejszych stadiach choroby [§]	58 (77,3) 95%CI: 67,8; 86,8	75
	Chore leczone schematem P+T+D	170 [#] (82,9)	205
CB – korzyść kliniczna [^]	Ogółem	247 (93,6) 95%CI: 90,6; 96,5	264
	Chore, u których stosowano trastuzumab we wcześniejszych stadiach choroby [§]	72 (96,0) 95%CI: 91,6; 100,0	75

*Obejmuje odpowiedź całkowitą i częściową

**Analitycy Agencji nie ustalili przyczyn rozbieżności wyników podanych dla ORR i jego poszczególnych składowych

[^]Odpowiedź na leczenie lub stabilna choroba trwające ≥ 6 mies.

[#]Obliczenia własne analityków Agencji

[§]Neoadjuwant lub adjuwant

Zgodnie z informacją podaną w publikacji Gamucci 2019 nie stwierdzono IS różnic w częstości występowania ORR między grupą leczoną wcześniej trastuzumabem a chorymi, które nie stosowały wcześniej tego leku ($p=0,64$). Zaobserwowano natomiast IS różnice w częstości ORR w zależności od przyjmowanego taksanu – D: 82,9% vs PA: 66,1% ($p=0,005$).

5.3.2. Analiza bezpieczeństwa

5.3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania Gamucci 2019

Autorzy publikacji Gamucci 2019 nie przeprowadzili szczegółowej analizy bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej P+T+D/PA. Wskazali jedynie, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: biegunka, wysypka, zapalenie błony śluzowej, świąd. Zauważono również znaczną redukcję liczby zdarzeń niepożądanych po odstawieniu taksanów.

W zakresie oceny kardiotoksyczności podano, że 25/264 (9,4%) doświadczyło zdarzenia kardiotoksycznego dowolnego stopnia nasilenia. U 9/264 (3,4%) chorych konieczne było zaprzestanie leczenia. Początkowa wartość LVEF (ang. left ventricular ejection fraction, frakcja wyrzutowa lewej komory) w przypadku wszystkich pacjentek włączonych do badania wynosiła $> 50\%$ (norma 55 – 77% wg Szczeklik 2018).

Ponadto w publikacji Gamucci 2019 wskazano, że w przypadku terapii podtrzymującej skojarzeniem trastuzumabu i pertuzumabu, którą prowadzono u 234 (88,6%) chorych, u 10 (4,3%) pacjentek przerwano leczenie z powodu toksyczności terapii.

5.3.2.2. 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.

5.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonego badania:

- brak badań porównawczych z innym aktywnym leczeniem lub BSC w ocenianej populacji,
- badanie Gamucci 2019, nawet w zakresie wydzielonych podgrup obejmowało populację znacznie szerszą od populacji docelowej. Należy z ostrożnością interpretować jego wyniki w odniesieniu do ocenianego wskazania, gdyż jedynie 5,3% badanych odpowiadało charakterystyce ze zlecenia MZ, przy czym nie jest wiadome, czy chore te przyjmowały ocenianą interwencję, tzn. P+T+D, gdyż do badania Gamucci 2019 włączano pacjentki leczone pertuzumabem i trastuzumabem w skojarzeniu z docetakselem lub paklitakselem,
- w publikacji Gamucci 2019 nie określono dawkowania leków stosowanych w schemacie P+T+D/PA,
- nie odnaleziono dowodów z najwyższego poziomu wiarygodności, a retrospektywny charakter badania może mieć wpływ na jakość i wiarygodność prezentowanych danych. Jakość badania Gamucci 2019 została oceniona za pomocą skali opracowanej przez NICE, służącej do oceny badań jednoramiennych na 4/8 punktów. Badanie nie uzyskało punktów w przypadku następujących domen: jasne określenie celu/hipotezy badania, wyszczególnienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów, zdefiniowanie punktów końcowych, prospektywne zbieranie danych,
- analitycy Agencji zidentyfikowali niespójności w wynikach prezentowanych w publikacji Gamucci 2019, co wpływa niekorzystnie na wiarygodność jego wyników,
- interpretując wyniki porównań poszczególnych subpopulacji w badaniu Gamucci 2019 należy mieć na uwadze, że obserwacyjny charakter badania i brak szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia mogą powodować, że analizowane podgrupy różnią się od siebie pod względem parametrów, które mogą mieć wpływ na skuteczność leczenia.

Komentarz Agencji

W badaniu rejestracyjnym dla leku Perjeta – CLEOPATRA oceniano skuteczność schematu P+T+D (N=402) w porównaniu do schematu T+D (N=406) w leczeniu lokalnie nawrotowego i niemożliwego do usunięcia chirurgicznego lub przerzutowego raka piersi HER2+. Do badania nie włączano chorych, u których doszło do progresji w okresie < 12 mies. od zakończenia terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej, co oznacza, że nie objęło ono populacji docelowej ocenianej w niniejszym raporcie. Wyniki tego badania stały się podstawą objęcia refundacją leku Perjeta m.in. w przypadku pacjentek, u których progresja choroby wystąpiła w okresie > 12 mies. od terapii trastuzumabem. W badaniu CLEOPATRA ok. 10-11% chorych w każdym z ramion stosowało trastuzumab we wcześniejszym stadium choroby (terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa). W badaniu Gamucci 2019 takich chorych było ok. 28%, w tym ok. 19% z nich doświadczyło nawrotu choroby w okresie < 12mies. od zakończenia terapii adjuwantowej.

W badaniu CLEOPATRA po okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 19,3 mies. (Baselga 2012) mediana PFS w grupie badanej interwencji wyniosła 18,5 mies. Natomiast w subpopulacji chorych, które przyjmowały trastuzumab w ramach terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej (progresja > 12 mies. od zakończenia terapii) mediana PFS w grupie badanej interwencji wyniosła 16,9 mies. W badaniu Gamucci 2019 w subpopulacji chorych stosujących trastuzumab we wcześniejszych stadiach choroby, wśród której 14/75 (18,7%) pacjentek doświadczyło progresji w okresie < 12 mies. od zakończenia terapii adjuwantowej trastuzumabem, mediana PFS wyniosła 17 mies. i była zbliżona do wskazanych wyżej wartości. Zdaniem autorów publikacji Gamucci 2019 nie zaobserwowano niższej skuteczności terapii P+T+D/PA w subpopulacji chorych z progresją w okresie < 12 mies. od końca terapii adjuwantowej trastuzumabem, nieznane jest jednak postępowanie w kolejnych liniach leczenia w przypadku tych chorych.

Należy przy tym mieć na uwadze, że w przypadku pacjentów w badaniu obserwacyjnym Gamucci 2019 możliwe było dołączenie terapii hormonalnej do terapii podtrzymującej P+T (103/264, 39,0%). Co więcej zaobserwowano, że podgrupa ta charakteryzowała się stosunkowo długim PFS – mediana 28 mies. oraz wysokim odsetkiem 2-letniego przeżycia – 89,5%. Natomiast wg autorów publikacji Gamucci 2019, w badaniu CLEOPATRA stosowanie terapii hormonalnej w ramach terapii podtrzymującej nie było dozwolone. Wystąpiły również inne różnice między analizowanymi populacjami. Z tego względu możliwość porównania wyników obydwu badań jest ograniczona.

Jedno z odnalezionych badań obserwacyjnych niewłączonych do niniejszego przeglądu (powód: brak wyników w subpopulacji stosującej docetaksel w skojarzeniu z P+T) – De Placido 2018 jest retrospektywnym badaniem obserwacyjnym przeprowadzonym w populacji pacjentek z przerzutowym rakiem piersi HER2+ stosujących

w I linii terapię P+T+ lek z grupy taksanów (N=155). W badaniu tym 37/155 (23,9%) chorych stosowało wcześniej trastuzumab w terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej, a spośród nich 4/37 (10,8%) pacjentek doświadczyło progresji w okresie 6 mies. od zakończenia terapii adjuwantowej trastuzumabem. Według informacji podanej w publikacji De Placido 2018 wcześniejsze stosowanie terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej trastuzumabem nie wpływa na wartość PFS osiąganą w grupie chorych leczonych schematem P+T+ lek z grupy taksanów.

Ponadto, należy przytoczyć również wyniki jednoramiennego eksperymentalnego badania II fazy Baselga 2010, w którym oceniano skuteczność skojarzenia pertuzumabu i trastuzumabu w populacji chorych z przerzutowym rakiem piersi HER2+, do którego progresji doszło podczas terapii trastuzumabem będącą ostatnią ze stosowanych dotychczas linii leczenia (N=66). Badanie to zostało przeprowadzone wśród chorych, które niejednokrotnie były poddane już leczeniu kilkoma liniami chemioterapii w stadium przerzutowym. Wg autorów publikacji Gamucci 2019 wyniki tego badania wskazują na skuteczność skojarzenia pertuzumabu i trastuzumabu wśród chorych, u których dochodzi do progresji podczas terapii przerzutowego raka piersi trastuzumabem. Mediana PFS wyniosła 5,5 mies., ORR (wystąpienie odpowiedzi całkowitej lub częściowej) stwierdzono u 24,2% chorych, a CB (ORR lub osiągnięcie stabilnej choroby) u 50%. Odpowiedź całkowita wystąpiła u 7,6% pacjentek.

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 (terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem stosowana w przerzutowym raku piersi wcześniej leczonym ≤ 3 schematami chemioterapii, z progresją choroby podczas ostatniej terapii zawierającej trastuzumab). Wyniki trwających badań klinicznych: PERSUE – 1 linia leczenia przerzutowego HER2-pozytywnego raka piersi oraz w PHEREXA – 2 linia leczenia przerzutowego HER2-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.

Ponadto w opinii dr Jagielskiej stosunek korzyści do ryzyka jest akceptowalny.

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 9. Ceny i koszty produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab)

Źródła danych	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] ^A	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] ^B	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	46 267,20 (brutto)
według komun. katy DGL za marzec 2019 r.	7 734,26	8 770,65	35 082,59 (brutto)

^A rozumiana jako cena zbytu netto

^B z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%)

*w drugim wniosku ocenianym obecnie w Agencji, dotyczącym refundacji leku Perjeta w ramach RDTL wskazana cena zbytu netto za 3 fiołki leku wynosi ██████ zł, to daje cenę za jedną fiołkę na poziomie ██████ zł

**zgodnie ze zleceniem MZ na 3 cykle terapii składają się 4 fiołki leku Perjeta

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 z wskazaniem rejestracyjnym leku Perjeta, u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej pertuzumab powinien być 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. Natomiast docetaksel jest dostępny w refundacji w ramach katalogu chemioterapii, także dla pacjentów z wnioskowanym wskazaniem (ICD-10 C50.8). Co istotne, w przypadku trastuzumabu nie ma możliwości finansowania go w analizowanym wskazaniu na innych zasadach niż w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. 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.

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/m² pc., a następnie dawkę tę zwiększyć do 100 mg/m² pc., w zależności od wybranego schematu dawkowania i tolerowania dawki początkowej. Alternatywnie, docetaksel może być podawany w dawce 100 mg/m² 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 m².

Koszt 3 cykli terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. 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)/ 35 082,59 (dane DGL)	12 746,04	389,79	██████████ (zlecenie MZ) / 48 218,42 (dane DGL)

* zgodnie ze zleceniem MZ na 3 cykle terapii składają się 4 fio ki leku Perjeta

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

Dr Jagielska, której opinię otrzymano podała, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL, w I linii leczenia systemowego, wyniesie około 1000 chorych rocznie.

Tabela 11. 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.	35 082 593	48 218 418

* zgodnie ze zleceniem MZ na 3 cykle terapii składają się 4 fiołki leku Perjeta

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych pertuzumabu w ramach RDTL u 1000 pacjentów przez 3 cykle wyniesie: ██████████ PLN, uwzględniając cenę ze zlecenia MZ. Przy tej samej cenie pertuzumabu koszt 3 cykli terapii trzylekowej (pertuzumab + trastuzumab + docetaksel) wyniesie ██████████ PLN. Przy uwzględnieniu ceny Perjeta z danych DGL wartości te wynoszą odpowiednio 35,1 mln PLN i 48,2 mln PLN.

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.

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 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PTOK 2019 Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu raka piersi <u>Zalecenia terapeutyczne dla pacjentów w IV stopniu zaawansowania HER2-pozytywnego raka piersi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie anty-HER2 należy rozpocząć w momencie rozpoznania uogólnionego raka piersi (I, A). • W I linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu (I, A). <p><u>Schemat 1 (21 dniowy cykl):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Pertuzumab 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. → 420 mg (dawka podtrzymująca) dożylnie dzień 1. co 3 tygodnie ○ Trastuzumab 8 mg/kg dożylnie (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg dożylnie (dawka podtrzymująca) dzień 1. Schemat co 3 tygodnie ○ Docetaksel 75-100 mg/m² dożylnie dzień 1. co 21 dni. <p><u>Schemat 2 (21 dniowy cykl):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Pertuzumab 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. → 420 mg (dawka podtrzymująca) dożylnie dzień 1. co 3 tygodnie ○ Trastuzumab 4 mg/kg dożylnie. (dawka nasycająca) dzień 1. → 2 mg/kg dożylnie. (dawka podtrzymująca) dzień 1. co tydzień. lub Trastuzumab 8 mg/kg dożylnie. (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg dożylnie. (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni. ○ Paklitaksel 80 mg/m² dożylnie co 7 dni. <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trastuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anty-HER2 w kolejnych liniach leczenia (II, B). • W drugiej i kolejnych liniach leczenia najskuteczniejszym postępowaniem jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym — emtansyną (T-DM1) (I, A). • W dalszych liniach leczenia można rozważyć stosowanie skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną (I, B) lub trastuzumabem (I, B). • Z uwagi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami (II, B). • W trakcie leczenia trastuzumabem należy monitorować czynność serca (III, A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>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).</i> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją,</i></p> <p><i>II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru),</i></p> <p><i>III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce,</i></p> <p><i>B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCCN 2019 (amerykańskie)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w raku piersi</p> <p><u>Zalecenia terapeutyczne układowego leczenia pacjentów w IV stopniu zaawansowania HER2-pozytywnego raka piersi (siła rekomendacji 2A – chyba, że wskazano inaczej):</u></p> <p><u>Preferowane schematy leczenia w I linii choroby przerzutowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pertuzumab + trastuzumab + docetaksel (siła zaleceń: 1)¹ • pertuzumab + trastuzumab + paklitaksel² <p><u>Inne schematy leczenia w I linii choroby przerzutowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ado-trastuzumab emtansyna (T-DM1) • trastuzumab + paklitaksel¹+ karboplatyna • trastuzumab + docetaksel¹ • trastuzumab + winorelbina¹ • trastuzumab + kapecytabina • lapatynib + kapetycabina • trastuzumab + lapatynib (bez leków cytotoksycznych) • trastuzumab + inne leki^{1,3,4} <p>¹autorzy wytycznych wskazują, że u pacjentów wcześniej leczonych chemioterapią oraz trastuzumabem w przypadku braku pertuzumabu w chorobie przerzutowej można rozważyć wprowadzenie w jednej linii leczenia trastuzumab w skojarzeniu z pertuzumabem 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>²trastuzumab i hialuronidaza (ang. hyaluronidase-oysk) do stosowania podskórnego mogą być zamiennikiem dla trastuzumabu;</p> <p>³trastuzumab podawany w skojarzeniu antracyklinami jest związany ze znacznym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Należy unikać jednoczesnego podawania trastuzumabu i pertuzumabu z antracyklinami;</p> <p>⁴trastuzumab 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>ESMO 2018 (europejskie)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z zaawansowanym (tj. w III lub IV stopniu wg VIII edycji klasyfikacji AJCC) rakiem piersi</p> <p><u>Zalecenia terapeutyczne dla pacjentów z HER2-pozytywnym rakiem piersi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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%); • 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;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 >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 (I/A, konsensus 95%); • standardową terapią I linii u pacjentów wcześniej nieleczonych terapią anti-HER2 jest skojarzenie chemioterapii z trastuzumabem i pertuzumabem, ponieważ wykazano przewagę tej terapii nad skojarzeniem chemioterapii z trastuzumabem w zakresie OS w tej populacji (I/A, konsensus 86%). • u pacjentów wcześniej leczonych (w (neo)adiuwancie lekiem anty HER-2) ważną opcją w pierwszej linii leczenia jest chemioterapia w skojarzeniu trastuzumabem i pertuzumabem. Niewielu (88) takich pacjentów było leczonych w badaniu CLEOPATRA i wszyscy z czasem od ostatniej dawki trastuzumabu >12 miesięcy (I/A, konsensus 76%); • 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%); • jako chemioterapię do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem oraz pertuzumabem zaleca się docetaksel (I/A) oraz paklitaksel (I/B). Możliwe jest również dodanie winorebiny (II/A), nabpaklitakselu (II/B) oraz kapecytabiny (II/A) (konsensus 86%). <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

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.

Ponadto wytyczne ESMO z 2018 r. wskazują, że pacjenci, którzy otrzymali terapię anti-HER2 w ramach adjuwantu pozostają kandydatami do terapii anti-HER2 w zaawansowanym raku piersi. W tych samych wytycznych podano, że u pacjentów wcześniej leczonych w adiuwancie lekiem anty-HER-2 ważną opcją w pierwszej linii leczenia jest chemioterapia w skojarzeniu trastuzumabem i pertuzumabem. Wytyczne powołują się na badanie CLEOPATRA, do którego włączano pacjentów co najmniej 12 miesięcy od ostatniej dawki trastuzumabu.

Innymi opcjami stosowanymi w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi są: adotrastuzumab emtansyna, trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz lapatynib w skojarzeniu kapecytabiną. Powyższe terapię są mniej preferowane w I linii niż terapię skojarzoną z pertuzumabem, bądź zalecane do stosowania od drugiej linii leczenia zaawansowanego raka piersi.

Opinie ekspertów

W poniższej tabeli przedstawiono odpowiedzi eksperta w zakresie technologii stosowanych w ocenianym wskazaniu w Polsce.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Ekspert Technologia	Dr Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Obecnie stosowane jest leczenie systemowe oparte o klasyczną chemioterapię w skojarzeniu z trastuzumabem.</i>
Najtańsza technologia stosowana obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Obecnie stosowane jest leczenie systemowe oparte o klasyczną chemioterapię w skojarzeniu z trastuzumabem.</i>
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaxelem.</i>
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaxelem (wytyczne ESMO i PTOK)</i>

Status rejestracyjny i refundacyjny potencjalnych komparatorów

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. w leczeniu raka piersi HER2 dodatniego z przerzutami w ramach programu lekowego B.9 refundowane w I linii leczenia systemowego, oprócz pertuzumabu w terapii trójlekowej, są: trastuzumab oraz lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną. Ponadto w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu rak piersi (C50.8 wg kodów ICD-10) refundowane są następujące substancje czynne: kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, fulwestrant, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, mitomycyna, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winorelbina.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi rekomendowanymi alternatywami dla terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem są: ado-trastuzumab emtansyna, trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz lapatynib w skojarzeniu kapecytabiną. Trastuzumab oraz lapatynib w skojarzeniu kapecytabiną są refundowane w ramach programu lekowego B.9, z tego względu nie stanowią komparatora dla analizowanej technologii. Ado-trastuzumab emtansyna nie jest terapią refundowaną w Polsce. Produkt Kadcyła (Trastuzumab emtanzyna) jest zarejestrowany w Europie w następujących wskazaniach:

- po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub
- u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.

Zgodnie z wytycznymi PTOK 2019 trastuzumab emtanzyna jest najskuteczniejszym postępowaniem w drugiej i kolejnych liniach leczenia (w pierwszej linii jest zalecana terapia trójlekowa z pertuzumabem). Natomiast zgodnie z wytycznymi NCCN 2019 trastuzumab emtanzyna jest schematem rekomendowanym w I linii leczenia ale nie preferowanym – terapią preferowaną jest terapia trójlekowa z pertuzumabem. Ponadto w wytycznych NCCN trastuzumab emtanzyna ma rekomendację 2A (jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości), w przypadku gdy pertuzumab + trastuzumab + docetaksel ma siłę zaleceń 1 (jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody). Ponadto wytyczne ESMO z 2018 r. nie odnoszą się do możliwości stosowania trastuzumabu emtanzyna w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi HER2 dodatniego.

Ze względu na fakt, że wytyczne kliniczne nie są spójne co do możliwości zastosowania trastuzumabu emtanzyny w I linii leczenia raka piersi HER2 dodatniego z przerzutami, zalecenia stosowania tego leku przez wytyczne polskie w II linii leczenia oraz inną siłę rekomendacji dla tej terapii w porównaniu z terapią wnioskowaną w wytycznych NCCN dla I linii leczenia nie uznano jej za terapię alternatywną.

Zgodnie z powyższym zdecydowano, że alternatywną technologią medyczną dla zastosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w ocenianym wskazaniu jest brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (ang. best supportive care, BSC).

10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Gamucci 2019	Gamucci T. et al., A multicenter REtrospective observational study of first-line treatment with PERTuzumab, trastuzumab and taxanes for advanced HER2 positive breast cancer patients. RePer Study, Cancer Biology & Therapy 2019, VOL. 20, No. 2, 192–200
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.
Bachelot 2019	Bachelot T. et al., Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE), Annals of Oncology 30: 766-773, 2019
Baselga 2010	Baselga J. et al., Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer That Progressed During Prior Trastuzumab Therapy, J Clin Oncol 28:1138-1144
Baselga 2012	Baselga J. et al., Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer, N Engl J Med. 2012 January 12; 366(2): 109-119
De Placido 2018	De Placido S. et al., Human epidermal growth factor receptor 2 dual blockade with trastuzumab and pertuzumab in real life: Italian clinical practice versus the CLEOPATRA trial results, The Breast 38 (2018) 86-91
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
KRN 2016	http://onkologia.org.pl/raporty/ 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.
Robert 2017	Robert N. et al., HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients Receiving Pertuzumab in a Community Oncology Practice Setting: Treatment Patterns and Outcomes, Drugs - Real World Outcomes (2017) 4: 1-7
Stefanou 2018	Stefanou D. et al., Subcutaneous Trastuzumab Combined with Pertuzumab and Docetaxel as First-line Treatment of Advanced HER2-positive Breast Cancer, Anticancer Research 38: 6565-6569 (2018)
Szczekliak 2018	Interna Szczeklika 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Woodward 2019	Woodward N. et al., Results From the First Multicenter, Open-label, Phase IIIb Study Investigating the Combination of Pertuzumab With Subcutaneous Trastuzumab and a Taxane in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer (SAPPHIRE), Clin Breast Cancer. 2019 Jun;19 (3): 216-224

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 01.10.2019 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 01.10.2019 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
9	7 and 8	480263
10	advanced.ab,kw,ti.	594245
11	metastatic.ab,kw,ti.	332633
12	"metasta*".ab,kw,ti.	693730

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
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 01.10.2019 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
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

