



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Kadcyla (trastuzumab emtanzyna)

we wskazaniu:

rak piersi z przerzutami
do kości i OUN (ICD-10: C50.8)
w populacji męskiej

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

Nr: OT.422.110.2019

Data ukończenia: 19.12.2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019, poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CBR	częstość odpowiedzi klinicznie istotnej (ang. clinical benefit rate)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CZN	cena zbytu netto
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HER2	receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. Human Epidermal Growth Factor Type 2)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABC	Lokalnie/miejscowo zaawansowany rak piersi (ang. Locally Advanced Breast Cancer)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MBC	przerzutowy rak piersi (ang. metastatic breast cancer)
MedDRA	Metoda klasyfikacji zdarzeń niepożądanych, ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	Amerykański narodowy instytut raka (z ang. National Cancer Institute)
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. Objective Response Rate);
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SPF	brak objawów progresji choroby (ang. symptom progression free)
StD	choroba stabilna (ang. stable diseases)
T-DM1	trastuzumab emtanzyna (ang. trastuzumab emtansine)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TPC	leczenie systemowe wybrane przez lekarza prowadzącego (ang. treatment of physician's choice)
TPP	czas do progresji dolegliwości bólowych (ang. time to pain progression)
TR	odpowiedź na leczenie (ang. treatment response)
TSP	czas do progresji objawów (ang. time to symptom progression)
TTF	czas do niepowodzenia leczenia (ang. time to treatment failure)
TTP	czas do progresji choroby (ang. time to progression)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	9
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	13
6. Analiza kliniczna	15
6.1. Opis metodyki.....	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	15
6.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	34
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	38
8. Konkurencyjność cenowa	39
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	40
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	41
11. Piśmiennictwo	46
12. Załączniki.....	47
12.2. Strategie wyszukiwania publikacji	47

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (06.12.2019 r.) i znak pisma zlecającego:
PLD.46434.6133.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001044
- Wnioskowane wskazanie: rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8) w populacji męskiej.

Dodatkowe informacje: dotychczasowe leczenie: hormonoterapia paliatywna, trastuzumab + pertuzumab + docetaksel, lapatynib + kapecytabina, 1x resekcja przerzutów w OUN (mózdzek)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli 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 cykli 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 wnioskowanej terapii:

Koszt 1 fiołki – ████████ PLN netto (CHB: ████████ PLN)

Całkowity koszt terapii (3-miesięczna terapia) – ████████ PLN netto (CHB: ████████ PLN)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) we wskazaniu: rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8) w populacji męskiej, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL). Dodatkowo

w zleceniu MZ zawarto informację, iż pacjent jest po następującym leczeniu: hormonoterapia paliatywna, trastuzumab + pertuzumab+docetaksel, lapatynib + kapecytabina, resekcja przerzutów w OUN (mózdzek).

Interwencja, o której mowa powyżej, była oceniana we wskazaniu rak piersi przez Agencję w ramach opracowań nr: OT.422.10.2017 (RDTL) i OT.4331.40.2018 (AWA).

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. W 2013 r. zarejestrowano w Polsce 17 286 nowych zachorowań (w tym 144 u mężczyzn) i 5 881 zgonów z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 15,3/ 100 000).

Analiza kliniczna

W ramach wyszukiwania dowodów naukowych na potrzeby realizacji niniejszego zlecenia nie odnaleziono badań dotyczących populacji męskiej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dowodów innych niż przedstawione w AWA z 2018 roku, z tego powodu niniejsze opracowanie opiera się na analizie weryfikacyjnej Agencji nr OT.4331.40.2018, które dotyczyło oceny stosowania trastuzumabu emtanzyny w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.

Brak jest wyników dla subpopulacji męskiej, która stanowiła znikomy odsetek pacjentów w uwzględnionych badaniach, jednak kryteria włączenia do jedynego uwzględnionego badania RCT (TH3RESA) umożliwiały włączenie mężczyzn. Mężczyźni stanowili jedynie 0,7% (n=3) pacjentów w ramieniu T-DM1, oraz 0,5% (n=1) w ramieniu komparatora. Dodatkowo brak jest wyników dla subpopulacji z przerzutami do kości oraz OUN, brak również danych odnośnie odsetka pacjentów z przerzutami do kości oraz OUN.

Badanie RCT TH3RESA dotyczyło chorych po przebytych leczeniu trastuzumabem, lapatynibem i taksanem, w porównaniu do innego leczenia systemowego, wybranego przez lekarza (TPC). Populacja uwzględniona w badaniu TH3RESA jest najbardziej zbliżona do populacji ze zlecenia MZ, należy jednak zauważyć, że zdecydowaną większość pacjentów stanowiły kobiety (ponad 99%). W badaniu TH3RESA 39% pacjentów miało ≤3 wcześniejsze linie leczenia (bez uwzględnienia hormonoterapii), 33% miało wcześniej 4-5 linii leczenia a 28% więcej niż 5 linii. W grupie T-DM1 94% pacjentów miało przerzuty, w grupie komparatora odsetek ten wyniósł 97%. W grupie T-DM1 14% pacjentów było leczonych z powodu asymptomatycznych przerzutów do mózgu, odsetek ten w ramieniu komparatora wyniósł 10%. Brak danych o odsetku pacjentów z przerzutami do kości. Poniższe wyniki badania RCT TH3RESA, z powodu powyżej przedstawionych ograniczeń, odnoszą się do populacji ogólnej, bez względu na płeć czy umiejscowienie przerzutów.

W analizowanym okresie czasu odsetek zgonów był niższy wśród chorych leczonych T-DM1 w porównaniu do pacjentów poddanych terapii jednym ze schematów leczenia systemowego wybranych przez lekarza (TPC) - 54,7% vs 59,1%. Mediana całkowitego przeżycia w grupie T-DM1 wyniosła 22,7 miesiący i była dłuższa od analogicznego wskaźnika w grupie TPC (15,8 mies.). Roczne przeżycie całkowite, estymowane funkcją Kaplana-Meiera na etapie oceny śródkresowej wyniosło 68,6% (95% CI: 59,9; 77,3) w grupie T-DM1 i 56,9% (95% CI: 42,2; 71,6) w grupie TPC. Analogiczny wskaźnik dla 6 miesięcy wyniósł 90,9% (95% CI: 87,8; 94,0) i 78,3% (95% CI: 71,5; 85,2) odpowiednio w grupie T-DM1 i TPC. Ostateczna analiza hazardu względnego wykazała IS zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych leczonych T-DM1, o 32% w porównaniu do grupy kontrolnej; HR = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,85); p = 0,0007. Biorąc pod uwagę wielkość zmniejszenia ryzyka uzyskany wynik jest także istotny klinicznie. Wyniki analizy wrażliwości (post-hoc), w której obserwacje chorych w grupie kontrolnej, u których po progresji choroby doszło do zmiany leczenia na T-DM1, zostały ucięte

w momencie cross-over, były spójne z wynikami analizy głównej i potwierdziły IS i klinicznie poprawę całkowitego przeżycia u chorych w grupie T-DM1; HR = 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77); p = 0,0002.

Analiza populacji ITT wykazała IS wydłużenie czasu przeżycia bez progresji wśród pacjentów otrzymujących T-DM1 w porównaniu z chorymi z grupy TPC; HR = 0,53 (95% CI: 0,42; 0,66); p < 0,0001. Zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu związane ze stosowaniem T-DM1 o 47% jest wynikiem klinicznie istotnym. Mediana PFS w grupie T-DM1 była dłuższa niż w grupie TPC: 6,2 (95% CI: 5,59; 6,87) vs 3,3 (95% CI: 2,89; 4,14).

Wpływ na wydatki NFZ

Koszty 3 miesięcy terapii lekiem Kadcyla dla jednego pacjenta to około [REDACTED], a rocznej około [REDACTED], uwzględniając cenę ze zlecenia MZ.

Przy założeniu liczebności populacji docelowej wynoszącej 5 osób oraz danych kosztowych i liczby cykli terapii zgodnej ze zleceniem (4 cykle - 3 miesiące terapii), wydatki płatnika publicznego będą wynosić około [REDACTED], roczne koszty mogą osiągnąć poziom około [REDACTED].

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnej technologii lekowej dla produktu leczniczego Kadcyla.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 6 grudnia 2019 r., znak: PLD.46434.6133.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 06.12.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- **Kadcyla (trastuzumab emtanzyna)**, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001044

we wskazaniu: rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8) w populacji męskiej.

Dodatkowe informacje: dotychczasowe leczenie: hormonoterapia paliatywna, trastuzumab + pertuzumab + docetaksel, lapatynib + kapecytabina, 1x resekcja przerzutów w OUN (mózdzek)

Produkt leczniczy Kadcyla był dwukrotnie oceniany w Agencji w szerszym wskazaniu:

- w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”:

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2019 z dnia 14 stycznia 2019 roku w sprawie oceny leku Kadcyla (trastuzumabum emtansinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”. „(...) Jednocześnie Rada Przejrzystości **uznaje za zasadne** objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001044,
- Kadcyla (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001051,

w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1082.0, trastuzumab) i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny preparatów. Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.”

Rekomendacja nr 3/2019 z dnia 17 stycznia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”. „Prezes Agencji **rekomenduje objęcie refundacją** produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej we wszystkich wnioskowanych populacjach oraz włączenia do istniejącego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”.”

- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej - rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9):

Opinia Rady Przejrzystości nr 390/2017 z dnia 28 listopada 2017 r.: „Rada Przejrzystości **uznaje za zasadne** finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyla (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10 C50.9).”

Opinia nr 15/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r.: „Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

(Dz. U. z 2017 poz. 1844) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku: Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 100 mg; Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 160 mg), we wskazaniu rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody wskazują na możliwą skuteczność wnioskowanej technologii. W ramach analizy klinicznej odnaleziono randomizowane badanie kliniczne (TH3RESA), porównujące trastuzumab emtasine (T-DM1) z dobranymi przez lekarza schematami terapii przy dawkowaniu zgodnym z lokalną praktyką kliniczną. Do badania włączono 602 pacjentów u których udokumentowana progresja choroby po co najmniej dwóch liniach leczenia (mediana wynosiła 4) zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem terapii antyHER2.”

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50). Rak piersi jest to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek gruczołu piersiowego. Rak piersi może rozwijać się miejscowo w piersi oraz dawać przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu). U mężczyzn, podobnie jak u kobiet, zaawansowanie nowotworu określa się według klasyfikacji TNM opracowanej przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (UICC). Cecha T określa guza pierwotnego (jego wielkość, umiejscowienie), cecha N określa regionalne węzły chłonne (ilość zajętych przez raka i wielkość przerzutów w węzłach), cecha M – przerzuty do narządów odległych. mężczyźni najczęstszą postacią raka inwazyjnego (mogącego dawać przerzuty), podobnie jak u kobiet, jest rak przewodowy. Kolejną postacią jest typ brodawkowy występujący w około 5% przypadków. Rak zrazikowy występuje bardzo rzadko (mniej niż w 1% przypadków) ze względu na specyficzną budowę męskiej piersi. Postać ta najczęściej współistnieje z zespołem Klinefeltera (rzadką chorobą genetyczną). Inne mikroskopowe podtypy raka naciekającego piersi u mężczyzn to: rak rdzeniasty, śluzowy, cewkowy i płaskonabłonkowy. Stanowią one mniej niż 5% przypadków, ale są częstsze niż u kobiet. Rak Pageta i rak zapalny występują z podobną częstością jak u kobiet (1-2%). Do grupy mięsaków (nowotworów pochodzących z komórek mezenchymy, czyli odmiennego typu budowy niż komórki nabłonka) należą: złośliwy guz liściasty, mięsak naczyń krwionośnych, tłuszczakomięsak, włókniakomięsak i mięsak mięśniakowaty prążkowanokomórkowy. Piersi u mężczyzn może być także miejscem zmian przerzutowych w przebiegu innych nowotworów. Najczęstszymi nowotworami dającymi przerzuty odległe do piersi u mężczyzn są rak prostaty i czerniak. W porównaniu z rakiem piersi u kobiet rak piersi u mężczyzn charakteryzuje się wyższym odsetkiem występowania receptorów steroidowych („odbiorników hormonów”), zarówno estrogenowych, jak i progesteronowych. Receptory estrogenowe występują w około 80-90% przypadków, a receptory progesteronowe w 7-75% przypadków. Uważa się, że częściowo przyczyną tej sytuacji jest niski poziom estrogenów u mężczyzn, a większa liczba receptorów powoduje ich większą dostępność dla tego hormonu.

Epidemiologia

Rak piersi u mężczyzn występuje niezwykle rzadko i stanowi mniej niż 1% wszystkich nowotworów piersi.

W 2013 r. zarejestrowano w Polsce 17 286 nowych zachorowań (w tym 144 u mężczyzn; współczynnik zachorowalności 44,9/ 100 000) i 5 881 zgony z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 15,3/ 100 000). Rak piersi u mężczyzn stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych piersi i mniej niż 1% nowotworów złośliwych u mężczyzn. W populacji kobiet obserwuje się od wielu lat wzrost zachorowań na raka piersi, natomiast wśród mężczyzn od około 40 lat liczba nowych zachorowań utrzymuje się na stałym poziomie. Rokowanie u mężczyzn chorych na raka piersi jest podobne jak u kobiet.

Objawy

U większości mężczyzn chorych na raka piersi pierwszym objawem jest niebolesny guz zlokalizowany za brodawką sutka (85-90%). Drugim, ale znacznie rzadszym umiejscowieniem, jest kwadrant górno-zewnętrzny (górnoboczna część piersi). Umiejscowienie w innych kwadrantach praktycznie nie zdarza się. Wyciek z brodawki, zarówno bezbarwny, jak i krwisty, w większości przypadków oznacza rozwój nowotworu złośliwego. Inne objawy raka piersi to: wciągnięcie brodawki, owrzodzenie brodawki lub skóry piersi, ból bez innych uchwytnych przyczyn, niewielkiego stopnia pogrubienie lub świąd skóry. Rozwijającemu się rakowi towarzyszy w wielu przypadkach powiększenie pachowych węzłów chłonnych po stronie zajętej piersi, a w dalszych etapach powiększenie węzłów szyjno-nadobojczykowych. U 5 do 10% chorych nowotwór rozpoznawany jest w stadium uogólnienia, przy czym, podobnie jak u kobiet, najczęściej występują przerzuty do płuc, wątroby, kości i mózgu. Lokalizacja początkowa guza po stronie lewej jest częstsza. Obustronny rak piersi występuje u mężczyzn bardzo rzadko.

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania raka piersi, podobnie jak każdego innego nowotworu jest badanie mikroskopowe. Do najważniejszych metod uzupełniających badanie mikroskopowe należą:

- rozmowa z pacjentem,
- badanie lekarskie,
- mammografia (MM),
- ultrasonografia (USG),
- mammografia metodą rezonansu magnetycznego (MR),
- biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) – pobranie igłą komórek do badania mikroskopowego,
- biopsja gruboigłowa – pobranie igłą cienkiego wycinka tkanki guza do badania mikroskopowego,
- biopsja mammotomiczna – nowa metoda pobierania wycinków tkanki z guza,
- chirurgiczne wycięcie części guza,
- badanie komórek wydzieliny z brodawki sutkowej.

W celu oceny stopnia zaawansowania i podejrzenia przerzutów do narządów odległych wykonuje się następujące badania:

- RTG klatki piersiowej,
- tomografię komputerową klatki piersiowej,
- USG jamy brzusznej,
- tomografię komputerową jamy brzusznej,
- tomografię komputerową mózgowia,
- scyntyografię kości (specjalistyczne badanie kości za pomocą radioaktywnego pierwiastka),
- pozytonową emisyjną tomografię (PET) (specjalistyczne badanie pokazujące nawet niewielkie ogniska raka w całym organizmie).

Do badań dodatkowych należą badania morfologii krwi oraz badania biochemiczne oceniające wydolność nerek i wątroby. Markery nowotworowe (specjalistyczne badania na obecność raka w organizmie) nie mają znaczenia w rozpoznawaniu raka piersi.

Leczenie

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową część leczenia raka piersi. Leczenie chirurgiczne jest stosowane przede wszystkim we wczesnych stopniach zaawansowania. Od wielu lat leczenie operacyjne raka piersi staje się coraz mniej agresywne. Coraz częściej stosowane są metody mniej obciążające, dotyczące zarówno piersi, jak i węzłów chłonnych. W przeciwieństwie do kobiet u mężczyzn leczenie oszczędzające piersi jest stosowane stosunkowo rzadko.

Radioterapia jest drugą metodą miejscowego leczenia stosowaną u mężczyzn chorych na raka piersi. W badaniach wykazano, że uzupełniająca radioterapia zmniejsza liczbę nawrotów miejscowych po leczeniu chirurgicznym. Większość badaczy zaleca uzupełniająca radioterapię jako standardowe postępowanie ze względu na przeważające zabrodawkowe umiejscowienie, które znacznie zwiększa ryzyko zajęcia węzłów chłonnych zlokalizowanych blisko mostka, oraz ze względu na stosunkowo częste zabiegi operacyjne nie usuwające do końca wszystkich komórek raka. Radioterapia jest także częścią leczenia oszczędzającego, które u mężczyzn przeprowadzane jest tylko w złym stanie ogólnym, z przeciwwskazaniami do usunięcia piersi z założeniem wyleczenia. Radioterapia jest także stosowana w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka piersi jako element leczenia skojarzonego lub jako metoda wyłączna. Jest ona również stosowana w przypadku nawrotu miejscowego u chorych wcześniej nienapromienianych. Radioterapia u chorych bardzo zaawansowanych ma na celu poprawę jakości życia.

Ze względu na wysoki odsetek guzów zawierających receptory steroidowe („odbiorniki hormonów”) u mężczyzn chorych na raka piersi istnieją silne argumenty do stosowania hormonoterapii zarówno w leczeniu po operacji, jak i w zaawansowanej chorobie. Obecnie standardowym lekiem hormonalnym stosowanym w leczeniu po operacji u mężczyzn chorych na hormonowrażliwego raka piersi jest tamoksyfen. Hormonoterapia jest również stosowana w miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym raku piersi u mężczyzn. Inne leki stosowane w hormonalnym leczeniu uogólnionego raka piersi u mężczyzn to: ketokonazol, estrogeny, pochodne progestagenów, aminoglutetymid, analogi hormonu lutenizującego. Są to leki oddziałujące na męski układ hormonalny.

Rola chemioterapii w leczeniu uzupełniającym jest mniej ustalona niż hormonoterapii. Obecnie uważa się, że chemioterapia po operacji pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Zaleca się jej stosowanie w tych samych wskazaniach, jak u kobiet. Najczęściej stosowane schematy leczenia zawierają leki cytostatyczne – antracykliny, a ostatnio podjęto także próby stosowania taksoidów. W zaawansowanym raku piersi chemioterapię stosuje się przy braku receptorów steroidowych w guzie lub przy niepowodzeniu hormonoterapii.

Rola leczenia celowanego specyficznie na komórki raka jest u mężczyzn chorych na raka piersi wciąż niejasna. Podejmowane są próby stosowania tej metody według wskazań przyjętych u kobiet chorych na raka piersi.

Rokowanie

Rokowanie w przypadku raka piersi u kobiet zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania: I-95%, II-50%, III- 25%, IV-<5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Badanie Leone 2016 obejmowało 2992 mężczyzn z rakiem piersi. Po osiągnięciu mediany obserwacji (36 miesięcy) (zakres 0-119) odnotowano 735 zgonów. W ogólnej kohorcie odsetki 5- i 10-letnich przeżyć wyniosły odpowiednio 70,6% i 53,7%. Pacjenci w stopniu III/IV zaawansowania nowotworu uzyskali najniższy odsetek 5-letnich przeżyć na poziomie 63,9%.

Źródło: AWA nr OT.4331.40.2018, <http://onkologia.org.pl/rak-piersi-mezczyzn/>, Moelans 2019, Leone 2016

4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001044
Kod ATC	L01XC14
Substancja czynna	trastuzumab emtanzyna
Zarejestrowane wskazania	<p>W terapii dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie. Pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Oceniane wskazanie	Rak piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8) w populacji męskiej
Dawkowanie (dzieci i młodzież)	Na podstawie zlecenia MZ: 3,6 mg / kg m.c. Zgodnie z ChPL: Zalecaną dawką trastuzumabu emtanzyny jest 3,6 mg/kg masy ciała podawaną w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy).
Droga podania	Dożylna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	4 cykle leczenia = 12 tygodni = 3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Kadcyla, trastuzumab emtanzyna, jest koniugatem leku chemicznego i przeciwciała skierowanego przeciw HER2 – trastuzumabu, który jest humanizowanym przeciwciałem anti-HER2 IgG1, związanego kowalentnie z inhibitorem mikrotubul DM1 (pochodna majtanzyny) przez stabilny łącznik tioeterowy MCC (4-[N-maleimidometylo] cykloheksano-1-karboksylian). Emtanzyna jest kompleksem MCC-DM1. Średnio 3,5 cząsteczki DM1 jest sprzężonych z każdą cząsteczką trastuzumabu.</p> <p>Sprzężenie DM1 z trastuzumabem powoduje selektywne działanie leków cytotoksycznych przeciw komórkom nowotworowym wykazującym nadmierną ekspresję HER2, a tym samym zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie DM1 bezpośrednio w komórkach rakowych. Po połączeniu z HER2, trastuzumab emtanzyna ulega internalizacji za pośrednictwem receptora, a następnie degradacji lizosomalnej, powodując uwolnienie katabolitów zawierających DM1 (przede wszystkim lizynę-MCC-DM1).</p>

Źródło: ChPL Kadcyla

4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 2013, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>W terapii dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie. Pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Status leku sierociego	NIE
Oznaczenie symbolem odwróconego czarnego trójkąta	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EDUR), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83 /WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Kadcyla

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

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

Wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano jedną opinię - Prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej. Otrzymaną opinię przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg eksperta klinicznego

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
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	
Uzasadnienie opinii	„Wnioskowane leczenie może wydłużyć przeżycie.”

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

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	
		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		x
	Jakieś problemy z chodzeniem	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		x
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	x
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		x
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	x	

Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x
Uzasadnienie opinii	„Wszystkie – wymienione wyżej – stany mogą być następstwem uogólnionego nowotworu złośliwego.”

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W ramach wyszukiwania dowodów naukowych na potrzeby realizacji niniejszego zlecenia nie odnaleziono badań dotyczących populacji męskiej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dowodów innych niż przedstawione w AWA z 2018 roku, z tego powodu niniejsze opracowanie opiera się na analizie weryfikacyjnej Agencji nr OT.4331.40.2018, które dotyczyło oceny stosowania trastuzumabu emtanzyny w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”. Oceniany w ramach AWA program lekowy dotyczył populacji szerszej niż uwzględniona w niniejszym opracowaniu, z tego powodu przedstawiono jedynie dowody naukowe dotyczące populacji najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej.

Brak jest wyników dla subpopulacji męskiej, która stanowiła znikomy odsetek pacjentów w uwzględnionych badaniach, jednak kryteria włączenia do jedynego uwzględnionego badania RCT TH3RESA umożliwiały włączanie mężczyzn. Mężczyźni stanowili jedynie 0,7% (n=3) pacjentów w ramieniu T-DM1, oraz 0,5% (n=1) w ramieniu komparatora. Z powodu braku danych dla populacji męskiej przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej, zatem głównie dla kobiet. Dodatkowo brak jest wyników dla subpopulacji z przerzutami do kości oraz OUN, brak również danych odnośnie odsetka pacjentów z przerzutami do kości oraz OUN. Na podstawie analizy wyników w podgrupach przedstawionych w publikacji Krop 2014 można stwierdzić, że odsetek pacjentów z leczonymi, asymptomatycznymi przerzutami do mózgu wynosi w grupie T-DM1 9,9% (40 z 404 pacjentów), natomiast w grupie kontrolnej 13,6% (27 ze 198 pacjentów), brak jednak danych czy pacjenci ci mieli również przerzuty do kości. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów z przerzutami do kości, brak również danych jaki odsetek stanowili tacy pacjenci.

Poniżej przedstawiono informacje na podstawie AWA nr OT.4331.40.2018.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach AWA OT.4331.40.2018 uwzględniono dwa pierwotne badania z randomizacją (EMILIA i TH3RESA) oraz 9 badań bez randomizacji – 3 jednoramienne badania kliniczne (Burris 2011, Gupta 2013, Krop 2012) i 6 badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Dzimitrowicz 2016, Fabi 2017, Jacot 2016, Okines 2017, Vici 2017 i Yardley 2015).

W RCT EMILIA skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu emtanzyny oceniano w populacji chorych, które zostały uprzednio poddane terapii trastuzumabem i taksanem, w porównaniu do lapatynibu z kapecytabiną. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w załączniku do zlecenia pacjent przebył terapię lapatynibem z kapecytabiną, zatem niniejsze opracowanie dotyczy dalszej linii leczenia niż uwzględniona w badaniu EMILIA – z tego powodu badania to zostało wykluczone z niniejszego opracowania.

Badanie RCT TH3RESA dotyczyło chorych po przebytych leczeniu trastuzumabem, lapatynibem i taksanem, w porównaniu do innego leczenia systemowego, wybranego przez lekarza. Populacja uwzględniona w badaniu TH3RESA jest najbardziej zbliżona do populacji ze zlecenia MZ, należy jednak zauważyć, że zdecydowaną większość pacjentów stanowiły kobiety (ponad 99%). W badaniu TH3RESA 39% pacjentów miało ≤3 wcześniejsze linie leczenia (bez uwzględnienia hormonoterapii), 33% miało wcześniej 4-5 linii leczenia a 28% więcej niż 5 linii. W grupie T-DM1 94% pacjentów miało przerzuty, w grupie komparatora odsetek ten wyniósł 97%. W grupie T-DM1 14% pacjentów było leczonych z powodu asymptomatycznych przerzutów do mózgu, odsetek ten w ramieniu komparatora wyniósł 10%. Brak danych o odsetku pacjentów z przerzutami do kości.

W badaniach eksperymentalnych bez randomizacji wszyscy chorzy byli leczeni trastuzumabem, a większość z nich także lapatynibem.

W większości pozostałych badań oceniających stosowanie trastuzumabu emtanzyny w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej mediana liczby wcześniejszych linii leczenia choroby przerzutowej wynosiła 2 (w dwóch włoskich próbach – Fabi 2017 i Vici 2017 – podano, że lapatynib przed terapią T-DM1 stosowała blisko połowa pacjentów).

Dodatkowo uwzględniono odnalezione przeglądy systematyczne z metaanalizą (Ma 2016, Shen 2016, Yu 2015 i Yan 2017).

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę jedynego włączonego RCT – TH3RESA

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka badania RCT TH3RESA

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>TH3RESA (identyfikatory: NCT01419197, 2011-000509-29, BO25734, TDM4997g; publikacje: Krop 2017, Krop 2014) <u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche/Genentech</p>	<ul style="list-style-type: none"> Rodzaj badania: prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą, prowadzone w 146 ośrodkach (22 kraje, w tym Polska) Zaślepienie: brak Hipoteza badawcza: <i>superiority</i>, Okres obserwacji: ostateczna ocena PFS i pierwsza analiza interim OS: mediana 7,2 mies. (IQR 5,0–10,1) w grupie T-DM1 i 6,5 mies. (IQR: 4,1-9,7) w grupie wyboru badacza; ostateczna ocena OS: mediana 30,5 mies. (95% CI: 29,8; 31,2) Grupa: trastuzumab emtanzyna (T-DM1): dożylnie w dawce 3,6 mg/kg mc. co 21 dni; dozwolona dwukrotna redukcja dawki z powodu toksyczności: do 3,0 mg/kg mc., następnie do 2,4 mg/kg mc. Grupa: wybór lekarza (TPC): leczenie systemowe, z udziałem leków dopuszczonych do obrotu, stosowane zgodnie z miejscową praktyką (wg decyzji badacza), odpowiednio do potrzeb indywidualnej pacjentki; możliwe opcje: chemioterapia (dowolny lek w monoterapii), hormonoterapia – w przypadku chorych na raka hormonododatniego (monoterapia lub skojarzenie dwóch leków), leczenie ukierunkowane na receptor HER2 (monoterapia, podwójna blokada HER2 lub leczenie skojarzone z pojedynczym lekiem cytotoksycznym lub hormonalnym); nie było dozwolone stosowanie wyłącznie leczenia podtrzymującego (best supportive care), w tym paliatywnej radioterapii – jeżeli nie stosowano leczenia systemowego 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat rak piersi HER2-dodatni (dodatni stan receptora HER2 wg prospektywnej oceny w centralnym laboratorium, we wcześniej pobranej tkance guza, zdefiniowany jako dodatni wynik hybrydyzacji in situ lub IHC 3+) zaawansowany rak piersi: nieresekcyjny miejscowo zaawansowany lub nieresekcyjna wznowa lub uogólniony (przerzutowy) wcześniejsze leczenie choroby zaawansowanej z udziałem trastuzumabu i lapatynibu oraz wcześniejsze leczenie taksanem w dowolnym stadium zaawansowania, przy co najmniej 6-tygodniowej ekspozycji na każdy z wymienionych leków, z wyjątkiem sytuacji stwierdzonej nietolerancji lapatynibu udokumentowania progresja choroby w ocenie badacza po leczeniu zaawansowanego raka piersi z udziałem co najmniej dwóch terapii ukierunkowanych na receptor HER2; do progresji musiało dojść zarówno w trakcie terapii z udziałem trastuzumabu, jak i w trakcie terapii z udziałem lapatynibu choroba mierzalna lub niemierzalna wg RECIST, wersja 1.1 LVEF $\geq 50\%$ (ocena echokardiograficzna lub MUGA) stan sprawności 0-2 wg ECOG prawidłowa czynność narządów (w tym liczba płytek krwi $> 100000/\mu\text{l}$ oraz AST i ALT $\leq 2,5 \times$ górna granica normy) <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa T-DM1: 404 Wybór lekarza: 198 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite przeżycie bez progresji choroby <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 6-miesięczne przeżycie całkowite 1-roczone przeżycie całkowite odpowiedź na leczenie (wg kryteriów RECIST, wersja 1.1) czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniki zorientowane na pacjenta (PROs): <ul style="list-style-type: none"> stan zdrowia/jakość życia w ocenie wg EORTC QLQ-C30 czas do progresji dolegliwości bólowych wg EORTC QLQ-BM22 i zużycia leków opioidowych bezpieczeństwo

Ograniczenia jakości badań:

- wiarygodność badania RCT ogranicza brak zaślepienia. W dokumencie ERG (ang. Evidence Review Group) NICE 2014 przedstawiono informację, iż pomimo braku zaślepienia badanie charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Ponadto grupa ERG stwierdziła, że brak zaślepienia prawdopodobnie nie wpłynął na ocenę punktu końcowego OS, ale mógł mieć wpływ na wyniki uzyskane w zakresie oceny jakości życia.
- w badaniu TH3RESA dopuszczono możliwość zmiany leczenia w grupie kontrolnej na T-DM1 (cross-over), co potencjalnie może zaburzać wyniki oceny całkowitego przeżycia; analiza

wrażliwości przeprowadzona w badaniu TH3RESA wykazała jednak, że ewentualny wpływ cross-over na wynik oceny OS w tym badaniu był konserwatywny (HR = 0,68 w analizie głównej vs HR = 0,58 w analizie wrażliwości, korygującej wpływ cross-over);

- ocena wyników zorientowanych na pacjenta (PROs/jakość życia) w RCT TH3RESA nie została opublikowana w postaci pełnotekstowej, a wyłącznie w doniesieniu konferencyjnym;
- leczenie systemowe z wyboru lekarza, stanowiące komparator w badaniu TH3RESA, może nie odzwierciedlać w pełni polskiej praktyki klinicznej, ponieważ znaczna część pacjentek w grupie TPC (80%), uprzednio leczonych zarówno trastuzumabem jak i lapatynibem, została poddana ponownemu leczeniu z udziałem trastuzumabu, natomiast obecnie w Polsce trastuzumab nie jest refundowany u chorych, które już otrzymały leczenie lapatynibem (zgodnie z obowiązującym programem lekowym trastuzumab u chorych na HER2-dodatniego raka przerzutowego stosowany jest w pierwszej linii terapii anty-HER2, a lapatynib z kapecytabiną – w drugiej, po progresji na trastuzumabie); niemniej wykonano analizy w podgrupach, które wykazały, że leczenie trastuzumabem emtanzyną w porównaniu do terapii systemowej bez udziału trastuzumabu również związane jest z istotnym wydłużeniem OS i PFS, a uzyskane efekty są nawet większe, niż względem terapii z udziałem trastuzumabu (odpowiednio HR dla OS równy 0,43 vs 0,76; HR dla PFS równy 0,43 vs 0,56); oznacza to, że w ocenie skuteczności w populacji ITT leczenie trastuzumabem w grupie kontrolnej działa w kierunku konserwatywnym i nie zmienia wniosków z analizy;
- znaczny udział terapii z trastuzumabem w grupie kontrolnej badania TH3RESA może zmniejszać wiarygodność zewnętrzną oceny bezpieczeństwa trastuzumabu emtanzyny, zwłaszcza w odniesieniu do kardi toksyczności, stanowiącej znane ryzyko związane z leczeniem trastuzumabem (brak porównania bezpieczeństwa T-DM1 do podgrupy TPC leczonej bez trastuzumabu);
- tylko w dwóch próbach (Jacot 2016 i Yardley 2015) z 6 badań włączonych do analizy efektywności praktycznej T-DM1 podano szczegółowe informacje o dawkowaniu leku – dla pozostałych uwzględnionych prób przyjęto, że trastuzumab emtanzynę stosowano zgodnie z rutynową praktyką kliniczną;
- w odniesieniu do pozostałych badań efektywności praktycznej w próbie Dzimitrowicz 2016 przedstawiono inne punkty końcowe (odpowiedź nowotworu, przedłużony czas na terapii oraz korzyść kliniczną) – dlatego też wyniki tego badania przedstawiono oddzielnie, należy jednak zaznaczyć, że autorzy próby wskazali, że przeprowadzona przez nich ocena czasu stosowania terapii można w przybliżeniu odnieść do wyników opisujących PFS lub czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii; ponadto w próbie tej przedstawiono jeszcze odsetek chorych z tzw. jakkolwiek korzyścią (AB, z ang. any benefit), jednak z uwagi na brak szczegółowej definicji tego punktu końcowego tych rezultatów nie przedstawiono w niniejszej analizie;
- część prób opisujących stosowanie T-DM1 w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej przeprowadzono w ściśle określonych populacjach, m.in. u chorych z przerzutami do mózgu w badaniu Jacot 2016 czy po pacjentów leczonych wcześniej pertuzumabem i trastuzumabem w próbie Dzimitrowicz 2016 – może być to przyczyną potencjalnej trudności w odniesieniu do ich wyników do badań uwzględniających bardziej ogólną populację, jednak z uwagi na przeprowadzenie w niektórych z nich analiz w odpowiednich podgrupach, można stwierdzić, że otrzymane rezultaty są do siebie podobne.
- W badaniu TH3RESA grupę kontrolną dla T-DM1 stanowił wybór lekarza, w tym chemioterapia, tj. dowolny lek w monoterapii. Natomiast według wytycznych PTOK 2014 decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej CTH powinna być uzależniona od indywidualnej sytuacji klinicznej.

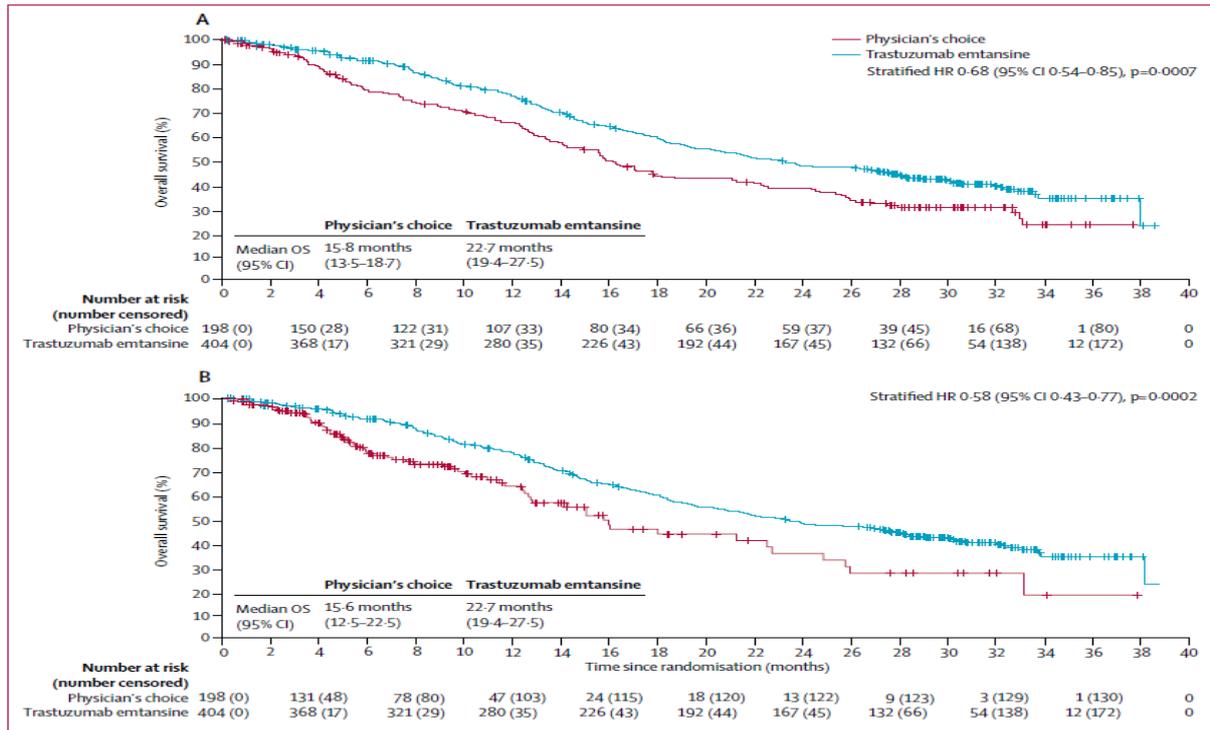
Wyniki analizy skuteczności**RCT TH3RESA****Przeżycie całkowite (OS)****Tabela 7. Przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT oraz z uwzględnieniem cenzorowania w momencie cross-over; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA**

Populacja / podgrupy	T-DM1			TPC			HR (95% CI)
	N	n (%) zgonów	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%) zgonów	Mediana (95% CI) [mies.]	
Analiza ITT							
Analiza główna							
ITT	404	221 (54,7%)	22,7 (19,4; 27,5)	198	117 (59,1%)	15,8 (13,5; 18,7)	0,68 (0,54; 0,85); p = 0,0007
Analiza wrażliwości (krzywa uwzględniająca cenzorowanie pacjentów w momencie cross-over z leczenia z wyboru lekarza do leczenia T-DM1.)							
ITT	404	bd.	22,7 (19,4; 27,5)	198	bd.	15,6 (12,5; 22,5)	0,58 (0,43; 0,77); p = 0,0002

W analizowanym okresie czasu odsetek zgonów był niższy wśród chorych leczonych T-DM1 w porównaniu do pacjentów poddanych terapii jednym ze schematów leczenia systemowego wybranych przez lekarza (54,7% vs 59,1%). Mediana całkowitego przeżycia w grupie T-DM1 wyniosła 22,7 miesiące i była dłuższa od analogicznego wskaźnika w grupie TPC (15,8 mies.). Roczne przeżycie całkowite, estymowane funkcją Kaplana-Meiera na etapie oceny śródkresowej (Krop 2014) wyniosło 68,6% (95% CI: 59,9; 77,3) w grupie T-DM1 i 56,9% (95% CI: 42,2; 71,6) w grupie TPC. Analogiczny wskaźnik dla 6 miesięcy wyniósł 90,9% (95% CI: 87,8; 94,0) i 78,3% (95% CI: 71,5; 85,2) odpowiednio w grupie T-DM1 i TPC. Ostateczna analiza hazardu względnego (Krop 2017) wykazała IS zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych leczonych T-DM1, o 32% w porównaniu do grupy kontrolnej; HR = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,85); p = 0,0007. Biorąc pod uwagę wielkość zmniejszenia ryzyka uzyskany wynik jest także istotny klinicznie.

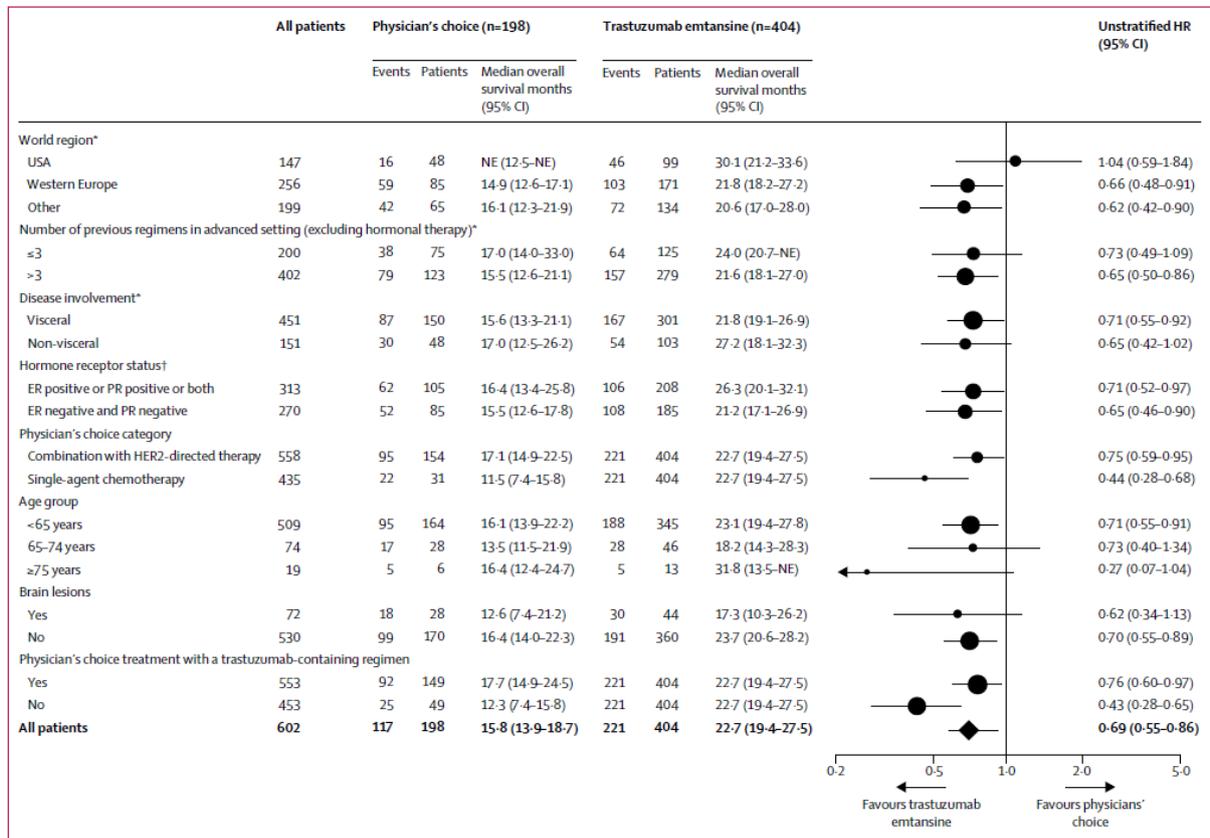
Wyniki analizy wrażliwości (post-hoc), w której obserwacje chorych w grupie kontrolnej, u których po progresji choroby doszło do zmiany leczenia na T-DM1, zostały ucięte w momencie cross-over, były spójne z wynikami analizy głównej i potwierdziły IS i klinicznie poprawę całkowitego przeżycia u chorych w grupie T-DM1; HR = 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77); p = 0,0002.

Poniżej przedstawiono odpowiednie krzywe Kaplana-Meiera



Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS. A – krzywa dla populacji ITT, B – krzywa uwzględniająca cenzorowanie pacjentów w momencie cross-over z leczenia z wyboru lekarza do leczenia T-DM1 (Krop 2017)

Na poniższym rysunku przedstawiono wyniki odnośnie OS dla wyszczególnionych podgrup pacjentów (dostępne są wyniki dla pacjentów ze zmianami w mózgu, brak jest wyników dla subpopulacji z przerzutami do kości).



Rysunek 2. Wyniki OS dla predefiniowanych podgrup pacjentów (Krop 2017).

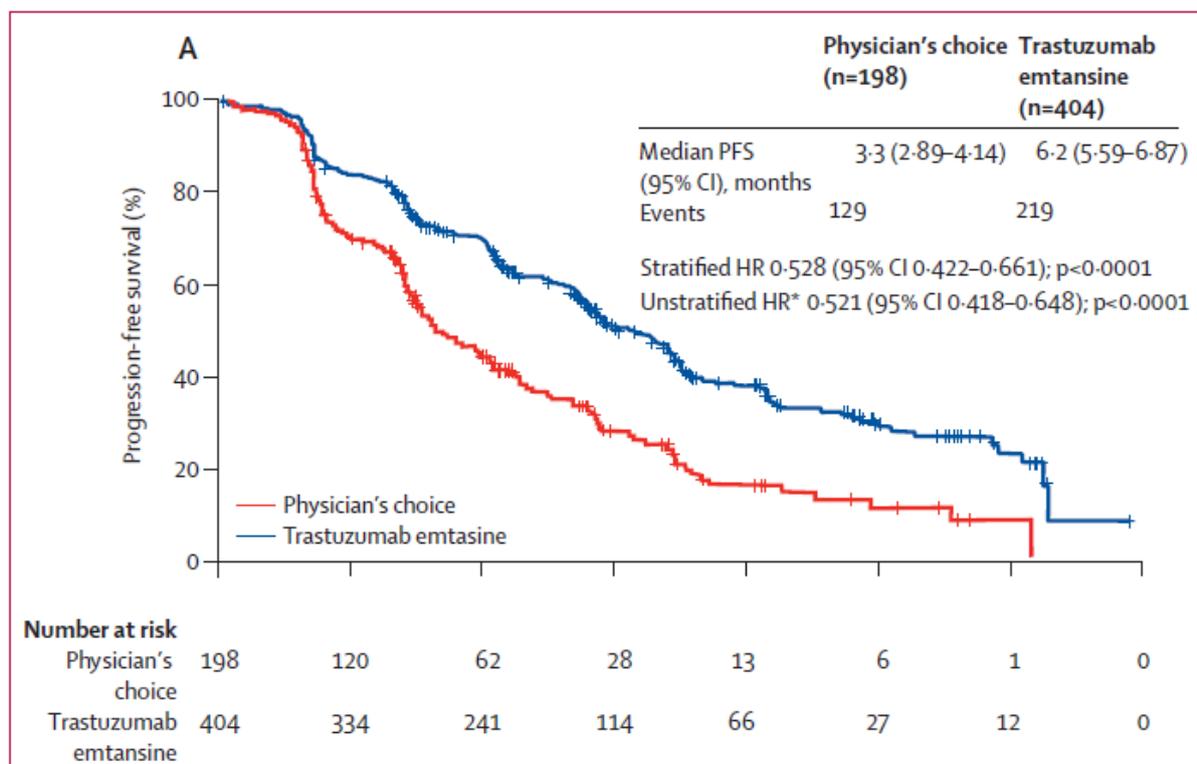
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Tabela 8. Przeżycie bez progresji (PFS); w populacji ITT; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.

Populacja / podgrupy	T-DM1			TPC			HR (95% CI)
	N	n (%) zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%) zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	
Analiza ITT							
ITT	404	219 (54,2%)	6,2 (5,59; 6,87)	198	129 (65,2%)	3,3 (2,89; 4,14)	0,53 (0,42; 0,66); p < 0,0001

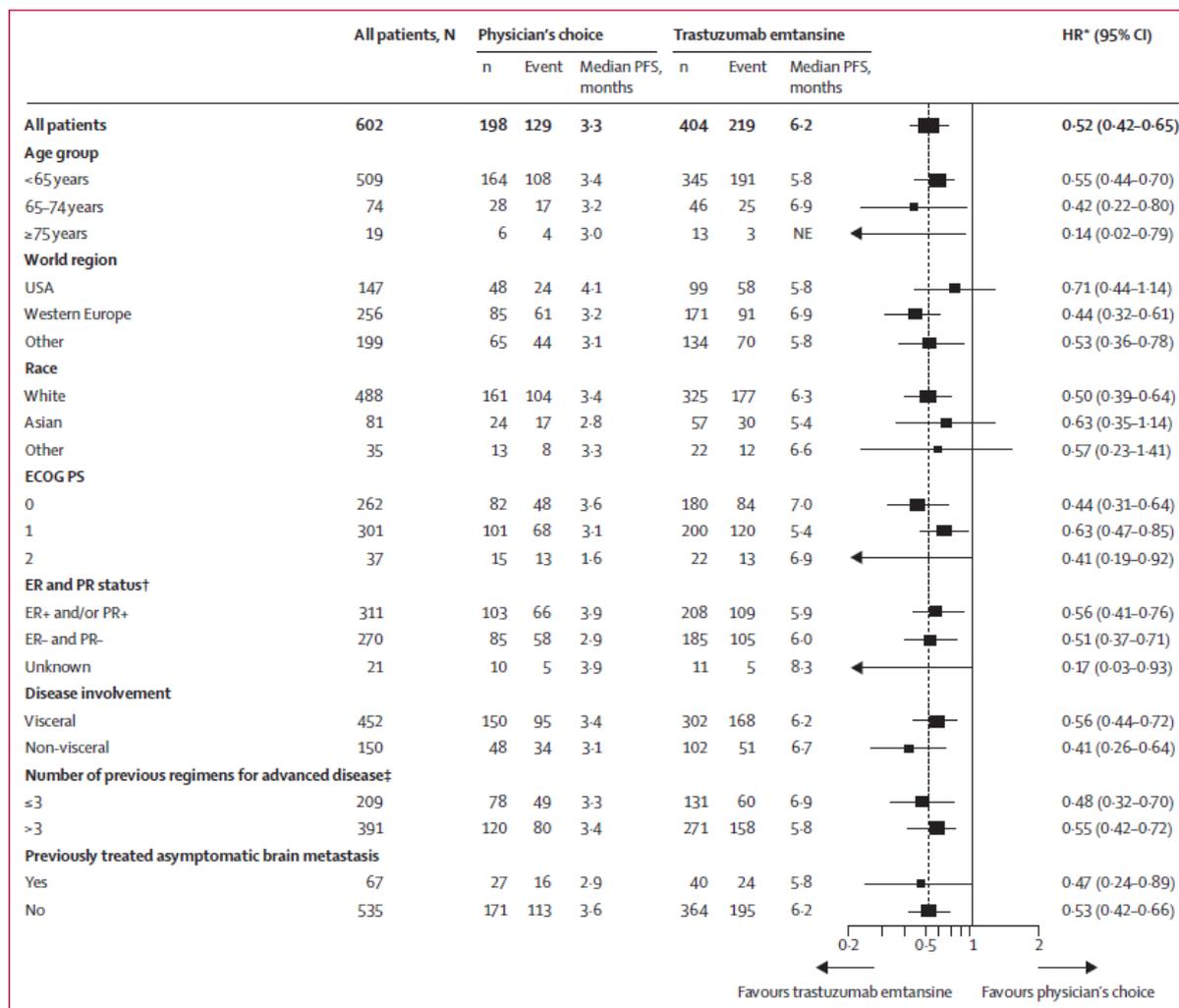
Analiza populacji ITT wykazała IS wydłużenie czasu przeżycia bez progresji wśród pacjentów otrzymujących T-DM1 w porównaniu z chorymi z grupy TPC; HR = 0,53 (95% CI: 0,42; 0,66); p < 0,0001. Zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu związane ze stosowaniem T-DM1 o 47% jest wynikiem klinicznie istotnym. Mediana PFS w grupie T-DM1 była dłuższa niż w grupie TPC: 6,2 (95% CI: 5,59; 6,87) vs 3,3 (95% CI: 2,89; 4,14).

Poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla PFS.



Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (Krop 2014)

Na poniższym rysunku przedstawiono wyniki odnośnie PFS dla wyszczególnionych podgrup pacjentów (dostępne są wyniki dla pacjentów leczonych wcześniej asymptotycznymi przerzutami do mózgu, brak jest wyników dla subpopulacji z przerzutami do kości).



Rysunek 4. Wyniki PFS dla predefiniowanych podgrup pacjentów (Krop 2014).

Odpowiedź na leczenie

Tabela 9. Obiektywna odpowiedź na leczenie; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA

Populacja	T-DM1		TPC		RB (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Pacjentki z chorobą mierzalną w momencie kwalifikacji do badania	345	108 (31,3%)	163	14 (8,6%)	3,64 (2,16; 6,16) p < 0,0001	0,23 (0,16; 0,29) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001

Wśród pacjentów z mierzalną chorobą w momencie rozpoczęcia badania, 108 (31,3%) z 345 chorych z grupy T-DM1 osiągnęło obiektywną odpowiedź na leczenie ocenioną wg RECIST v.1.1 w porównaniu z 14 pacjentami (8,6%) spośród 163 chorych z grupy TPC. Prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi w toku leczenia T-DM1 było ponad trzykrotnie wyższe niż w trakcie standardowego leczenia systemowego, a wynik był IS; RB = 3,64 (95% CI: 2,16; 6,16). Niska wartość NNT wskazuje także na istotność kliniczną opisanego wyniku; NNT = 5 (95% CI: 4; 7).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)

U chorych, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie w wyniku zastosowania T-DM1 (N = 108) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 9,7 miesiąca (95% CI: 6,6; 10,5), natomiast u chorych z odpowiedzią w grupie TPC (N = 14) mediana DoR nie została osiągnięta.

Wyniki zorientowane na pacjenta (PROs)

Poprawa stanu zdrowia/jakości życia pacjenta w ocenie wg EORTC QLQ-C30

Tabela 10. Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy objawowej, funkcjonalnej i ogólnego stanu zdrowia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA

Punkt końcowy	T-DM1 N = 303	TPC N = 121	RB (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Istotna klinicznie poprawa w skalach objawowych				
Zmęczenie	207 (68,3%)	69 (57,0%)	1,20 (1,01; 1,42) p = 0,0403	0,11 (0,01; 0,22) NNT = 9 (5; 97) p = 0,0310
Nudności/wymioty	80 (26,4%)	19 (15,7%)	1,68 (1,07; 2,65) p = 0,0248	0,11 (0,03; 0,19) NNT = 10 (6; 40) p = 0,0102
Ból	165 (54,5%)	68 (56,2%)	0,97 (0,80; 1,17) p = 0,7426	-0,02 (-0,12; 0,09) p = 0,7442
Duszność	125 (41,3%)	28 (23,1%)	1,78 (1,25; 2,53) p = 0,0013	0,18 (0,09; 0,27) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0001
Bezsenna	161 (53,1%)	55 (45,5%)	1,17 (0,94; 1,46) p = 0,1681	0,08 (-0,03; 0,18) p = 0,1517
Utrata apetytu	98 (32,3%)	38 (31,4%)	1,03 (0,76; 1,40) p = 0,8522	0,01 (-0,09; 0,11) p = 0,8512
Zaparcia	99 (32,7%)	32 (26,4%)	1,24 (0,88; 1,73) p = 0,2205	0,06 (-0,03; 0,16) p = 0,1974
Biegunka	56 (18,5%)	15 (12,4%)	1,49 (0,88; 2,53) p = 0,1393	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,1032
Istotna klinicznie poprawa w skalach funkcjonalnych				
Funkcjonowanie fizyczne	121 (39,9%)	48 (39,7%)	1,01 (0,78; 1,30) p = 0,9600	0,00 (-0,10; 0,11) p = 0,9599
Pełnienie ról społecznych	157 (51,8%)	49 (40,5%)	1,28 (1,00; 1,63) p = 0,0457	0,11 (0,01; 0,22) NNT = 9 (5; 109) p = 0,0329
Funkcjonowanie emocjonalne	169 (55,8%)	60 (49,6%)	1,12 (0,92; 1,38) p = 0,2625	0,06 (-0,04; 0,17) p = 0,2488
Funkcjonowanie poznawcze	133 (43,9%)	41 (33,9%)	1,30 (0,98; 1,71) p = 0,0696	0,10 (0,00; 0,20) p = 0,0525
Funkcjonowanie społeczne	167 (55,1%)	58 (47,9%)	1,15 (0,93; 1,42) p = 0,1961	0,07 (-0,03; 0,18) p = 0,1808
Istotna klinicznie poprawa w skali ogólnego stanu zdrowia				
Ogólny stan zdrowia	175 (57,8%)	57 (47,1%)	1,23 (0,99; 1,52) p = 0,0595	0,11 (0,00; 0,21) p = 0,0466

Ocena PROs na podstawie danych z badania TH3RESA wykazała, że leczenie T-DM1 zamiast inną, wybraną przez lekarza terapią systemową, związane jest z IS wzrostem prawdopodobieństwa uzyskania przez pacjenta istotnego klinicznie zmniejszenia dolegliwości objawów choroby w postaci zmęczenia [RB = 1,20 (95% CI: 1,01; 1,42); NNT = 9 (95% CI: 5; 97)], nudności i wymiotów [RB = 1,68 (95% CI: 1,07; 2,65); NNT = 10 (95% CI: 6; 40)] oraz duszności [RB = 1,78 (95% CI: 1,25; 2,53); NNT = 6 (95% CI: 4; 12)]. Ponadto chorzy w grupie T-DM1 częściej niż pacjenci w grupie TPC uzyskiwali wynik świadczący o istotnej klinicznie poprawie w obszarze jakości życia związanej z pełnieniem ról społecznych; różnica na granicy IS [RB = 1,28 (95% CI: 1,00; 1,63), p = 0,0457; NNT = 9 (95% CI: 5; 109)].

Odsetek pacjentów wykazujących istotną klinicznie poprawę wskaźnika ogólnego stanu zdrowia był liczbowo wyższy w grupie T-DM1 w porównaniu do grupy TPC, ale różnica nie spełniła przyjętych kryteriów IS. IS różnic pomiędzy porównywanymi grupami nie stwierdzono także w pozostałych podskalach objawowych i funkcjonalnych EORTC QLQ-C30.

Czas do progresji dolegliwości bólowych (EORTC QLQ-BM22, zużycie leków opioidowych)**Tabela 11. Czas do progresji dolegliwości bólowych, wg oceny zużycia leków opioidowych i kwestionariusza EORTC QLQ-BM22; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA**

Punkt końcowy	T-DM1		TPC		HR (95% CI)
	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
Czas do progresji dolegliwości bólowych	297	2,9	117	3,6	1,115 (0,819; 1,517); p = 0,4952

Czas do progresji dolegliwości bólowych był zbliżony w grupach T-DM1 i TPC. Różnica nie była IS. Ponadto w cytowanej pracy podano informację, że średnie nasilenie bólu wg oceny w kwestionariuszu EORTC QLQ-BM22 nie wykazywało klinicznie istotnych zmian w przebiegu badania.

Badania bez randomizacji**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)****Tabela 12. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej T-DM1**

Badanie	Rodzaj oceny	N	Mediana PFS [miesiące]
Populacja ogólna badań			
<i>Burris 2011</i>	ocena niezależnej komisji	108	4,6 (95% CI: 3,9; 8,6)
	ocena badaczy	108	4,6 (95% CI: 4,1; 6,0)
<i>Gupta 2013</i>	ocena badaczy	51	4,3 (95% CI: 4,0; 6,7)
<i>Krop 2012</i>	ocena niezależnej komisji	110	6,9 (95% CI: 4,2; 8,4)
	ocena badaczy	110	5,5 (95% CI: 4,2; 7,9)
Populacja z potwierdzoną nadekspresją HER2			
<i>Burris 2011</i>	ocena niezależnej komisji	74	8,2 (95% CI: 4,4; NO)
<i>Krop 2012</i>	ocena niezależnej komisji	80	7,3 (95% CI: 4,6; 12,3)

W populacji ogólnej mediana PFS była zbliżona w przypadku badań Burris 2011 oraz Gupta 2013, wynosząc odpowiednio 4,6 (95% CI: 3,9; 8,6) miesiące (w ocenie niezależnej komisji) oraz 4,3 (95% CI: 4,0; 6,7) miesiąca (ocena badaczy). Dłuższą medianę przeżycia całkowitego odnotowano w próbie Krop 2012 – w ocenie niezależnej komisji wyniosła ona 6,9 (95% CI: 4,2; 8,4) miesiące a w ocenie badaczy – 5,5 (95% CI: 4,2; 7,9) miesiące. Dłuższe mediany PFS zaobserwowano natomiast przy uwzględnieniu jedynie tych pacjentów, u których potwierdzono status HER2+. Wśród takich chorych, mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 8,2 (95% CI: 4,4; nie osiągnięto) miesiąca w badaniu Burris 2011 (n = 74) oraz 7,3 (95% CI: 4,6; 12,3) miesiąca w badaniu Krop 2012 (n = 80).

Odpowiedź na leczenie**Tabela 13. Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1**

Badanie	Ocena	N	CR	PR	StD	PD	ON	BDO
<i>Burris 2011</i>	niezależna komisja	112	0 (0%)	29 (25,9%)	55 (49,1%)	22 (19,6%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)
	badacze	112	4 (3,6%)	38 (33,9%)	44 (39,3%)	22 (19,6%)	5 (4,5%)	4 (3,6%)
<i>Krop 2012</i>	niezależna komisja	110	0 (0%)	38 (34,5%)	bd.	bd.	–	–

Całkowita odpowiedź na leczenie była odnotowywana rzadko w analizowanych badaniach – stwierdzono ją jedynie u 4 (3,6%) chorych z badania Burris 2011, w ocenie lokalnej wykonanej przez badaczy (niezależna komisja nie potwierdziła tych wyników). W zależności od typu oceny, u około 26-35% pacjentów stwierdzano częściową odpowiedź. Natomiast w ocenie badaczy najczęściej stwierdzano stabilną chorobę, u około 40% pacjentów, u co piątego chorego wystąpiła progresja choroby.

Tabela 14. Odpowiedź obiektywna na leczenie, czas trwania odpowiedzi i korzyść kliniczna w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej T-DM1

Badanie	Ocena	N	ORR (95% CI)	mediana DoR (95% CI) [miesiące]	CBR (95% CI)
Populacja ogólna badań					
<i>Burriss 2011</i>	niezależna komisja	112	25,9% (18,4%; 34,4%)	NO (6,2; NO)	bd.
	badacze	112	37,5% (28,6%; 46,6%)	9,4 (7,0; NO)	bd.
<i>Gupta 2013</i>	badacze	51	25,5% (15,2%; 38,5%)	9,3 (4,7; NO)	39,2% (25,8%; 53,1%)
<i>Krop 2012</i>	niezależna komisja	110	34,2% (23,5%; 45,4%)	7,2 (95% CI: 4,6; NO)	48,2% (38,8%; 57,9%)
	badacze	110	32,7% (24,1%; 42,1%)	9,7 (7,1; NO)	bd.
Populacja z potwierdzoną nadekspresją HER2					
<i>Burriss 2011</i>	niezależna komisja	74	33,8% (23,2%; 44,9%)	bd.	bd.
	badacze	74	47,3% (35,6%; 59,3%)	bd.	bd.
<i>Gupta 2013</i>	badacze	38	34,2% (20,1%; 51,4%)	bd.	bd.
<i>Krop 2012</i>	niezależna komisja	80	41,3% (30,4%; 52,8%)	bd.	bd.

W populacji ogólnej, odsetek pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie według oceny badaczy mieścił się w zakresie 25%-38%. Wyniki oceny niezależnej komisji przedstawione w dwóch badaniach również mieściły się w tym zakresie (26% oraz 34%). Wśród pacjentów z potwierdzoną nadekspresją HER2, odsetki chorych uzyskujących ORR były nieco wyższe, mieszcząc się w zakresie od 34% do około 47%.

Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła około 7-10 miesięcy. Natomiast korzyść kliniczną w ocenie badaczy uzyskiwało średnio 39,2% (95% CI: 25,8%; 53,1%) chorych, a w ocenie niezależnej komisji 48,2% (95% CI: 38,8%; 57,9%) pacjentów (dane z badania Krop 2012).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

RCT TH3RESA

Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie i poważne

Tabela 15. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane – dowolne, ciężkie i poważne; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA

Punkt końcowy	T-DM1 N = 403	TPC N = 184	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	n (%)		
AEs ogółem	377 (93,5%)	163 (88,6%)	1,06 (1,00; 1,12) p = 0,0649	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0606
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	102 (25,3%)	41 (22,3%)	1,14 (0,83; 1,56) p = 0,4319	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4201
AEs w ≥3 stopniu nasilenia (poważne)	161 (40,0%)	87 (47,3%)	0,84 (0,70; 1,03) p = 0,0886	-0,07 (-0,16; 0,01) p = 0,0968

Co najmniej jedno ZN wystąpiło u większości pacjentek w grupach T-DM1 i TPC (93,5% vs 88,6%). Różnica nie była IS. Ze zbliżoną częstością odnotowywano także występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (25,3% vs 22,3%). Różnica nie była IS. Poważne ZN (tj. w co najmniej 3. stopniu nasilenia) występowały u 40,0% i 47,3% chorych, odpowiednio w grupach T-DM1 i TPC, różnica nie była IS.

Zdarzenia niepożądane, bez względu na stopień nasilenia

W grupie T-DM1 IS rzadziej niż w grupie kontrolnej występowały zaburzenia hematologiczne w postaci neutropenii [RR = 0,35 (95% CI: 0,23; 0,55); NNT = 8 (95% CI: 5; 14)], gorączki neutropenicznej [RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,53); NNT = 29 (95% CI: 16; 134)] i leukopenii [RR = 0,37 (95% CI: 0,16; 0,89); NNT = 27 (95% CI: 14; 3572)], przy istotnym zwiększeniu ryzyka małopłytkowości [RR = 5,41 (95% CI: 2,55; 11,48); NNH = 6 (95% CI: 5; 9)].

W zakresie zaburzeń serca u chorych w grupie T-DM1 IS rzadziej niż w grupie TPC stwierdzano zmniejszenie frakcji wyrzutowej mięśnia sercowego [RR = 0,42 (95% CI: 0,19; 0,93); NNT = 27 (95% CI: 13; 878)]. Także obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) o $\geq 15\%$ p.p., do wartości $< 50\%$ było obserwowane liczbowo rzadziej w grupie T-DM1, a przypadków obniżenia LVEF do $< 40\%$ w ogóle nie odnotowano.

W odniesieniu do zaburzeń żołądkowo-jelitowych, leczenie T-DM1 istotnie rzadziej, w porównaniu do kontrolnej terapii systemowej, związane było z biegunką [RR = 0,57 (95% CI: 0,39; 0,82); NNT = 11 (95% CI: 7; 36)] i bólem brzucha [RR = 0,60 (95% CI: 0,36; 1,00), $p = 0,0483$; NNT = 20 (95% CI: 10; 273)], natomiast częściej w grupie T-DM1 występowały nudności [RR = 1,60 (95% CI: 1,19; 2,16); NNH = 8 (95% CI: 5; 18)], wymioty [RR = 2,09 (95% CI: 1,28; 3,44); NNH = 10 (95% CI: 7; 23)] i suchość w ustach [RR = 11,64 (95% CI: 2,87; 47,31); NNH = 9 (95% CI: 7; 13)].

W kategorii zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w grupie T-DM1 odnotowano IS zmniejszenie ryzyka łysienia w porównaniu z grupą TPC [RR = 0,21 (95% CI: 0,10; 0,44); NNT = 12 (95% CI: 8; 26)].

W pozostałych kategoriach klasyfikacji układów i narządów wg MedDRA u pacjentek leczonych trastuzumabem emtanzyną obserwowano IS zwiększenie ryzyka następujących ZN względem grupy TPC: hipokaliemia [RR = 3,42 (95% CI: 1,22; 9,58); NNH = 19 (95% CI: 12; 52)]; zawroty głowy [RR = 2,44 (95% CI: 1,04; 5,72); NNH = 22 (95% CI: 12; 101)]; krwawienia z nosa [RR = 4,37 (95% CI: 2,05; 9,33); NNH = 8 (95% CI: 6; 13)]; ból stawów [RR = 3,48 (95% CI: 1,70; 7,12); NNH = 10 (95% CI: 7; 17)]; ból kończyn [RR = 2,23 (95% CI: 1,11; 4,47); NNH = 17 (95% CI: 10; 60)]; ból głowy [RR = 2,05 (95% CI: 1,34; 3,15); NNH = 8 (95% CI: 6; 16)].

Zdarzenia niepożądane w ≥ 3 . stopniu nasilenia

W grupie T-DM1 IS rzadziej niż w grupie kontrolnej występowały zaburzenia hematologiczne w 3. lub 4. stopniu nasilenia: neutropenia [RR = 0,16 (95% CI: 0,08; 0,32); NNT = 8 (95% CI: 6; 13)], gorączka neutropeniczna [RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,53); NNT = 29 (95% CI: 16; 134)] oraz leukopenia [RR = 0,18 (95% CI: 0,04; 0,93); NNT = 46 (95% CI: 22; 442)]. Jednocześnie ryzyko żadnego z powikłań hematologicznych o analizowanym nasileniu nie zostało IS zwiększone w wyniku leczenia T-DM1 w porównaniu ze stosowaniem TPC.

Leczenie T-DM1 nie było związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zaburzeń serca w 3. lub 4. stopniu nasilenia w porównaniu do ryzyka w grupie kontrolnej. W analizowanych stopniach nasilenia notowano jedynie pojedyncze przypadki niewydolności serca i zmniejszenia frakcji wyrzutowej mięśnia sercowego.

W zakresie zaburzeń żołądkowo-jelitowych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, leczenie T-DM1 istotnie rzadziej, w porównaniu do kontrolnej terapii systemowej, związane było z biegunką [RR = 0,17 (95% CI: 0,05; 0,64); NNT = 28 (95% CI: 15; 186)].

W pozostałych kategoriach klasyfikacji układów i narządów wg MedDRA nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami T-DM1 i TPC w odniesieniu do zdarzeń w 3 lub 4 stopniu nasilenia.

Zdarzenia niepożądane 5. stopnia (zgony związane ze ZN)

Tabela 16. Zgony z powodu AEs; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Zgony z powodu AEs ogółem						
Zgon z powodu AE (AEs 5 st.)	403	9 (2,2%)	184	3 (1,6%)	1,37 (0,38; 5,00) $p = 0,6339$	0,01 (-0,02; 0,03) $p = 0,6121$
Zgon uznany za związany z leczeniem (TRAEs 5 st.)	403	3 (1,0%)	184	1 (0,5%)	1,83 (0,21; 16,23) $p = 0,5889$	0,00 (-0,01; 0,02) $p = 0,5402$

W grupie T-DM1 odnotowano 9 zgonów (2,2%) z powodu AEs. Wśród przyczyn zgonów w grupie T-DM1 wymieniono encefalopatię wątrobową, krwotok podpajęczynówkowy, zapalenie płuc (pneumonitis i pneumonia), posocznicę (dwa przypadki), zakażenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc i zgon z nieznanego powodu. W grupie TPC wystąpiły trzy zgony (1,6%) związane z AEs, do których doszło w następstwie niekardiogennej obrzęku płuc, bakteriemii *Clostridium* oraz zatoru płucnego. Różnice pomiędzy grupami T-DM1 i TPC w częstości zdarzeń niepożądanych w 5. stopniu nasilenia, jak również w częstości zgonów związanych z leczeniem nie były istotne.

Trzy zgony, do których doszło w grupie T-DM1 w okresie leczenia uznano za związane z leczeniem T-DM1: z powodu encefalopatii wątrobowej, krwotoku podpajęczynówkowego i zapalenia płuc (pneumonitis). Dodatkowo jeden pacjent, który w trakcie badania przeszedł z grupy TPC do T-DM1 zmarł z powodu krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego, co uznano za związane z zastosowanym leczeniem T-DM1 (po okresie zaplanowanego leczenia). W grupie pacjentów otrzymujących leczenie zgodnie z wyborem lekarza, jeden zgon został uznany za związany z leczeniem gemcytabiną (z powodu niekardiogennej obrzęku płuc).

Badania bez randomizacji

Tabela 17. Ocena bezpieczeństwa w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej T-DM1

Zdarzenie niepożądane	Burris 2011 (N = 112)	Gupta 2013 (N = 51)	Krop 2012 (N = 110)
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	bd.	51 (100%)	bd.
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane	bd.	4 (7,8%)	bd.
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia otrzymywanej dawki	6 (5,4%)	bd.	18 (16,4%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	4 (3,6%)	2 (6,5%)	7 (6,4%)
Zgon	3 (2,7%)	0 (0%)	3 (2,7%)

ZN odnotowano u większości chorych uczestniczących w analizowanych próbach klinicznych, ale w większości przypadków nie były one ciężkie – takie ZN przedstawiono w próbie Gupta 2013 i wystąpiły one u około 8% chorych. Częstość przerywania leczenia spowodowana ZN wynosiła od około 4% do 7% w analizowanych badaniach, natomiast u około 5% do 16% chorych konieczne było zmniejszenie podawanej dawki leku. Przypadki zgonu były rzadkie i wystąpiły u około 3% badanych osób. W badaniu Krop 2012 podano przyczyny zgonów: u 1 zgon nastąpił z powodu zapalenia płuc, u kolejnego w wyniku choroby śródmiąższowej płuc, natomiast u trzeciego chorego zgon nastąpił w wyniku upośledzenia czynności wątroby (spowodowanej niealkoholowym stłuszczeniem wątroby i licznymi schorzeniami współistniejącymi, w tym upośledzeniem nerek wywołanych podaniem kontrastu). W badaniu Burris 2011 zaznaczono, że u dwóch spośród trzech zmarłych pacjentów odnotowano progresję choroby tuż przed zgonem, natomiast trzeci zakończył leczenie przed zgonem z powodu pogorszenia objawów przerzutowego raka piersi.

Najczęściej obserwowanymi ZN w analizowanych badaniach było zmęczenie (62%-65% chorych), nudności (około 37%-65% chorych), oraz trombocytopenia (około 35%-38%).

Zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4

Ogółem w analizowanych badaniach 33% do 53% chorych doświadczyło ZN 3. lub 4. stopnia nasilenia. Wśród takich ZN, najczęściej obserwowano wzrost aktywności AST (3%-10%), trombocytopenię (u około 8%-9% chorych), hipokaliemię (do około 9%) oraz zmęczenie (około 4,5%).

Skuteczność praktyczna

Do oceny efektywności praktycznej trastuzumabu emtanzyny włączono 6 badań – 5 prób retrospektywnych, przeprowadzonych na podstawie rejestrów medycznych (Dzimitrowicz 2016, Fabi 2017, Jacot 2016, Okines 2017 i Vici 2017) oraz jedno badanie prospektywne Yardley 2015. W trzech badaniach analizę tę przeprowadzono w konkretnych populacjach – w próbie Dzimitrowicz 2016 u pacjentów po wcześniejszej terapii pertuzumabem i trastuzumabem (a także lapatynibem w 23%), w Yardley 2015 po chemioterapii oraz co najmniej dwóch liniach terapii anty-HER2 choroby zaawansowanej (w tym trastuzumabie i lapatynibie), a w badaniu Jacot 2016 u chorych z przerzutami do mózgu. Dane na temat chorych z takimi przerzutami przedstawiono również w próbach Dzimitrowicz 2016 (28% pacjentów), Fabi 2017 (29%), Okines 2017 (29%) i Vici 2017 (24,4%). Z kolei informacje o chorych stosujących wcześniej pertuzumab wyróżniono także w badaniach Okines 2017 (14,5% pacjentów) i Vici 2017 (18,8%), a o poprzedniej terapii z udziałem lapatynibu w próbach Fabi 2017 i Okines 2017 (blisko połowa włączonych pacjentów). Łącznie w badaniach oceniających skuteczność praktyczną trastuzumabu emtanzyny uwzględniono 944 chorych.

Przeżycie całkowite:

- w dwóch próbach mediana OS była zbliżona i wyniosła 17,8 (95% CI: 14,2; 22) i 20 (95% CI: 14; 26) miesięcy (odpowiednio Okines 2017 i Vici 2017); w dwóch innych badaniach – Fabi 2017 i Jacot 2016 mediana ta nie została osiągnięta,
- najdłuższe przeżycie całkowite występowało u pacjentów, którzy otrzymywali T-DM1 w 2. linii leczenia choroby przerzutowej, a najkrótsze w chorych leczonych nim w 5. lub dalszej linii, odpowiednio 26 (95% CI: 15,6; 36,3) i 16 (95% CI: 10; 21) miesięcy (Vici 2017),
- u pacjentów z przerzutami do mózgu występującymi w momencie włączenia do badania mediana OS była krótsza niż w populacji ogólnej, odpowiednio 16 (95% CI: 12; 19) vs 20 (95% CI: 14; 26) miesięcy w próbie Vici 2017 i 15,3 (95% CI: 4,7; nie osiągnięta) vs 17,8 (95% CI: 14,2; 22) w badaniu Okines 2017 (nie podano informacji o IS tych różnic),
- nie stwierdzono IS w medianie OS między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab, a chorymi bez takiego leczenia, odpowiednio: 17 (95% CI: 11; 22) vs 22 (95% CI: 14; 29) miesiące, $p = 0,27$ (Vici 2017),
- prawdopodobieństwo 2-letniego i rocznego przeżycia wyniosło 61% i 58% (odpowiednio Fabi 2017 i Jacot 2016),
- odsetek zgonów był IS i klinicznie niższy u pacjentów z niższą oceną wg skali ECOG (HR = 2,28 [95% CI: 1,41; 3,68], $p = 0,001$), tych uzyskujących korzyść kliniczną (HR = 1,60 [95% CI: 1; 2,57], $p = 0,05$) oraz chorych bez przerzutów do mózgu (HR = 3,83 [95% CI: 2,42; 6,06], $p < 0,0001$) (Vici 2017).

Przeżycie wolne od progresji:

- mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 6-7 miesięcy (Fabi 2017, Vici 2017 i Yardley 2015),
- podobna mediana PFS występowała u pacjentów z przerzutami do mózgu – 6,1 (95% CI: 5,2; 18,3) miesiąca w badaniu Jacot 2016, 7 (95% CI: 5,4%; 8,6) miesiąca w próbie Fabi 2017, 6 (95% CI: 4; 8) miesiąca w badaniu Vici 2017 i 6,9 (95% CI: 2,7; 12,3) miesiąca w próbie Yardley 2015; w badaniu Fabi 2017 podano, że nie ma istotnych różnic w medianie przeżycia bez progresji między chorymi bez i z przerzutami do mózgu, $p = 0,059$,
- nie stwierdzono istotnych różnic pod względem mediany PFS między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab, a chorymi bez takiego leczenia, odpowiednio: 4 (95% CI: 2; 7) vs 6 (95% CI: 5; 7) miesiące, $p = 0,13$ (Vici 2017),
- odsetek pacjentów bez zdarzenia progresji był IS i klinicznie niższy u pacjentów z niższą oceną wg skali ECOG, HR = 2,21 (95% CI: 1,64; 2,98), $p < 0,0001$ (Vici 2017),
- najdłuższa mediana przeżycia wolnego od progresji choroby występowała u pacjentów leczonych T-DM1 w 3. linii leczenia choroby przerzutowej – w próbie Fabi 2017 wyniosła ona 12,0 (95% CI: 9,7; 16,3) miesięcy, a w badaniu Vici 2017 11 (95% CI: 6; 16) miesięcy,
- odsetki rocznego i dwuletniego przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z przerzutami do mózgu wyniosły odpowiednio 33% (zakres: 18-50%) i 17% (zakres: 4-38%) (Jacot 2016) – dane te potwierdza analiza podgrupy takich chorych z próby Fabi 2017, w której prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wolnego od progresji wyniosło 37%.

Odpowiedź na leczenie:

- całkowitą odpowiedź na leczenie T-DM1 w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej uzyskało od 2,3% do 7,8% pacjentów (Fabi 2017, Okines 2017, Vici 2017 i Yardley 2015),
- w populacji pacjentów z przerzutami do mózgu żaden chory nie uzyskał całkowitej odpowiedzi (Jacot 2016 i podgrupa z badania Yardley 2015),
- częściową odpowiedź na leczenie T-DM1 32,2% pacjentów w próbie Fabi 2017, 44% w badaniu Jacot 2016 (chorzy z przerzutami), 27,5% w próbie Okines 2017, 38,8% w badaniu Vici 2017 i 23,% oraz 27,3% w próbie Yardley 2015 (odpowiednio chorzy bez i z przerzutami do mózgu),
- progresję choroby odnotowano u około jednej trzeciej (29,7-36,2%) pacjentów (Fabi 2017, Vici 2017 i Yardley 2015),
- mediana utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wyniosła 18,4 (zakres: 4-69,4) tygodnia (Jacot 2016),
- obiektywna odpowiedź na terapię T-DM1 występowała u 36,2-44,5% pacjentów z badań retrospektywnych (Fabi 2017, Okines 2017 i Vici 2017 oraz chorzy z przerzutami do mózgu z próby Jacot 2016), podczas gdy w próbie prospektywnej Yardley 2015 wynosiła ona 25,6% w populacji ogólnej i 27,3% w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu,
- nie stwierdzono istotnych różnic pod względem częstości takiej odpowiedzi w zależności od linii leczenia T-DM1 oraz miejsca występowania choroby, odpowiednio $p = 0,28$ i $p = 0,95$ (Vici 2017),
- częstość ORR i CBR nie różniła się IS między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab, a chorymi bez takiego leczenia, odpowiednio: 40,2% (95% CI: 26,4%; 54,4%) vs 44,3% (95% CI: 37,5%; 51,2%), $p = 0,75$ oraz 48,9% (95% CI: 34,6%; 63,2%) vs 60,1% (95% CI: 55,4%; 66,4%), $p = 0,22$ (Vici 2017),
- korzyść kliniczną odnotowano u 53,5% i 59,2% chorych w badaniach Fabi 2017 i Vici 2017, uwzględniających populację ogólną i 59% pacjentów w badaniu Jacot 2016, oceniającym chorych z przerzutami do mózgu – w prospektywnej próbie Yardley 2015 odsetek ten był niższy i wyniósł on 35,5% w populacji ogólnej i 40,9% u chorych z przerzutami do mózgu,
- wskaźnik kontroli choroby (DCR, z ang. disease control rate) wyniósł 63,8% (Fabi 2017).

Bezpieczeństwo

W badaniu Dzimitrowicz 2016 przedstawiono jedynie informacje odnośnie ZN prowadzących do przerwania leczenia, które odnotowano u 7 (9,0%) chorych. Z kolei w próbie Okines 2017 podano jedynie informacje dotyczące występowania krwotoków śródczaszkowych związanych z mięszkowymi przerzutami do mózgu. Ogółem, wśród 23 pacjentów z przerzutami odnotowano opisywane zdarzenie u 3 (13,0%) chorych. W przypadku 2 pacjentów były to zdarzenia śmiertelne, u trzeciego zastosowane leczenie doprowadziło do poprawy stanu zdrowia.

Wśród ogólnych zdarzeń wymieniano przerwanie leczenia z powodu ZN (5,1% chorych w badaniu Yardley 2015) oraz ZN prowadzące do zmniejszenia otrzymywanej dawki leku, które odnotowano u 13,5% chorych w badaniu Fabi 2017 oraz u 18,1% w badaniu Yardley 2015. Z kolei w próbie Jacot 2016 raportowano, że żaden z pacjentów nie wymagał zmniejszenia otrzymanej dawki leku, tylko u 1 (2,6%) wystąpiła konieczność opóźnienia podania leku.

W przypadku poszczególnych ZN bez względu na stopień, najczęściej raportowano astenię (33% chorych w badaniu Fabi 2017) oraz zmęczenie (33,2%-50,7% pacjentów), nudności (38,1% w badaniu Yardley 2015 oraz 16,8% w badaniu Vici 2107) oraz wzrost aktywności transaminaz – wystąpił on u 30,4% chorych z badania Vici 2017, 28,2% pacjentów z próby Jacot 2016 oraz u 9,2% chorych z próby Fabi 2017. Stosunkowo często raportowano również małopłytkowość (15,4%-25,7%) lub ogólnie zmniejszenie liczby płytek krwi (26,5%).

W badaniach Fabi 2017, Jacot 2016 oraz Vici 2017 ZN ≥ 3 stopnia nasilenia lub większym występowały rzadko. W próbie Fabi 2017 najczęściej obserwowano małopłytkowość (2,6%), a w badaniach Jacot 2016 oraz Vici 2017 – zmęczenie (odpowiednio u 2,6% i 2,0% chorych). W badaniu Yardley 2015 przedstawiono bardziej szczegółowe dane i ZN ≥ 3 stopnia nasilenia również występowały rzadko, nie przekraczając w większości przypadków 5%. Podobnie jak w pozostałych badaniach, najczęściej obserwowano zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego – małopłytkowość lub zmniejszą liczbę płytek krwi u 10,2% chorych, małopłytkowość u 7,9% chorych, oraz niedokrwistość i neutropenię u odpowiednio 3,7% oraz 1,4% chorych. Często obserwowano również zaburzenia oka, takie jak zespół

suchego oka (9,3%) oraz nasilone łzawienie (5,1%). Stosunkowo często obserwowano zmęczenie (zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania), które wystąpiło u 4,7% chorych oraz w obrębie badań diagnostycznych, zwiększoną aktywność AST (3,7%).

Zaburzenia czynności serca (Yardley 2015) w stopniu 3 lub wyższym odnotowano u 4 (1,9%) chorych (spośród 14, u których ogólnie wystąpiły takie zaburzenia). Wszystkie te zdarzenia odnotowano w 3-4 stopniu nasilenia – nie wystąpiły zgony z przyczyn sercowych.

Zgony raportowano rzadko w ocenianych badaniach. W próbie Okines 2017 podano, że w wyniku występowania krwotoków śródczaszkowych związanych z mięszkowymi przerzutami do mózgu zmarło 2/22 (8,7%) chorych. W badaniu Yardley 2015 z kolei odnotowano 3 (1,4%) zgony: 2 pacjentów z obecnymi wyjściowo przerzutami do płuc zmarło w wyniku niewydolności oddechowej. Jeden pacjent, z niską liczbą płytek krwi (2 stopień nasilenia) i znanym przerzutem do mózgu, zmarł z powodu krwotoku mózgowego, uznanego przez badacza za niezwiązanego z ocenianym leczeniem.

Badania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą)

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy opis PS zawierających metaanalizę (Ma 2016, Shen 2016, Yu 2015 i Yan 2017). Badania wtórne zostały ocenione wg skali AMSTAR 2. Jakość metodologiczna przeglądów Ma 2016, Shen 2016, Yu 2015 i Yan 2017 została oceniona na krytycznie niską. W przypadku opracowań Shen 2016 i Yu 2015 ocenę zdeterminowały brak oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego publikacji i omówienia jego wpływu na wyniki przeglądu oraz przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych w wyłącznie jednej bazie danych (Pubmed). W żadnym z przeglądów nie podano informacji o rejestracji protokołu badania przed wykonaniem przeglądu.

Tabela 18. Charakterystyka przeglądów systematycznych z metaanalizami; Ma 2016, Shen 2016, Yu 2015 i Yan 2017; T-DM1

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Ma 2016</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa T-DM1 w leczeniu chorych na HER2+ BC. Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: <i>Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No LQ12H16002)</i> oraz <i>Science and Technology Plan Projects of Huzhou (No 2013GZ13)</i>.</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza:</u> Przeszukane bazy danych: Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, China Science and Technology Journal Database, the Wanfang Database, China Journal Net.</p> <p>Dodatkowo ClinicalTrials.gov (badania w toku), referencje publikacji przeglądanych w pełnym tekście, opracowania wtórne, artykuły doktoranckie, aktualne raporty <i>European Cancer Conference</i> i <i>American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Word Conference on Breast Cancer</i>.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: 08.2015.</p> <p>Ramy czasowe przeszukiwania: od 1980 – do 05.08.2015.</p> <p>Kryteria językowe: angielski i chiński</p> <p>• <u>Oceniana interwencja:</u> T-DM1</p> <p>• <u>Komparator:</u> trastuzumab, docetaksel, lapatynib,</p>	<p>Do PS łącznie włączono 8 publikacji raportujących wyniki sześciu badań klinicznych.</p> <p>Liczba włączonych badań dla:</p> <p>• T-DM1 w monoterapii lub skojarzeniu z pertuzumabem: 6 badań: <i>TH3RESA</i> (publikacja <i>Krop 2014</i>), <i>EMILIA</i> (publikacje <i>Verma 2012</i> i <i>Welslau 2014</i>), <i>Krop 2012</i>, <i>TDM4258g</i> (publikacja <i>Burris 2011</i>) i niespełniające kryteriów niniejszego przeglądu badanie <i>TDM4450g</i> (publikacja <i>Perez 2014</i>, <i>Hurvitz 2013</i>) oraz <i>Miller 2014</i></p> <p>• lapatynib z kapecytabiną (LC): 1 (badanie <i>EMILIA</i>, publikacje: <i>Verma 2012</i> i <i>Welslau 2014</i>)</p> <p>Badania włączone do PS, <u>niespełniające kryteriów</u> niniejszego raportu:</p> <p>• <i>TDM4450g</i> – nieodpowiednia populacja: T-DM1 stosowany jako pierwsza linia leczenia (w PS błędnie podano, że w badaniu uczestniczyli chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia)</p>	<p><u>Wyniki metaanalizy:</u></p> <p>Skuteczność:</p> <p>T-DM1 vs komparatory (trastuzumab, docetaksel, lapatynib, kapecytabina, terapia hormonalna)</p> <p>Analizę skuteczności wykonano za pomocą oceny OS, PFS, ORR na podstawie badań <i>Hurvitz 2013</i>, <i>TH3RESA (Krop 2014)</i>, <i>TDM4258g (Burris 2011)</i>, <i>EMILIA (Verma 2012)</i>, <i>TDM4374g (Krop 2012)</i>, <i>Welslau 2014</i>, <i>Perez 2014</i>, <i>Miller 2014</i> – z uwagi na obecność badań niespełniających kryteriów niniejszego raportu w metaanalizie, wyniki nie zostaną tutaj przedstawione.</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>T-DM1 vs komparatory (trastuzumab, docetaksel, lapatynib, kapecytabina, terapia hormonalna)</p> <p>W PS analizie poddano najczęściej występujące AEs na podstawie badań <i>TDM4450g (Hurvitz 2013)</i>, <i>TH3RESA (Krop 2014)</i>, <i>EMILIA (Verma 2012)</i>.</p> <p><u>Niehematologiczne AEs:</u></p> <p>Wykonano ocenę różnic częstości występowania następujących niehematologicznych AEs: biegunka, zmęczenie, nudności, wymioty, duszność, wzrost aktywności AST i ALT, z których dla następujących uzyskano wynik istotny statystycznie:</p> <p>Na korzyść T-DM1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biegunka: OR = 0,19 (95% CI: 0,06; 0,61), p = 0,005 • Wymioty: OR = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,98), p = 0,04 <p>Na korzyść komparatorów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmęczenie: OR = 1,29 (95% CI: 1,04; 1,59), p = 0,02 • Wzrost aktywności AST: OR = 3,33 (95% CI: 1,43; 7,76), p = 0,005 	<p>Przeprowadzona metaanaliza wykazała niską częstość występowania AEs u pacjentów poddanych terapii T-DM1.</p> <p>Wniosków dotyczących skuteczności na podstawie przeprowadzonej metaanalizy nie należy odnosić do niniejszego raportu ze względu na włączenie danych z niespełniających jego kryteriów badań.</p> <p>Zagadnienia wymagające rozwinięcia w kolejnych badaniach to identyfikacja biomarkerów wskazujących pacjentów mających największe szanse na odniesienie korzyści ze stosowania T-DM1, mechanizmy oporności na T-DM1 oraz zbadanie optymalnej dawki i metody dozowania T-DM1.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>kapecytabina, terapia hormonalna.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: dorośli chorzy na HER2+ BC, wcześniej leczeni trastuzumabem, antracyklinami, taksanami, kapecytabiną, karboplatiną, lapatynibem, terapią endokrynologiczną i radioterapią. Rodzaj badań: II i III fazy, RCT i nie-RCT z grupą kontrolną, włączające ≥ 10 pacjentów Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska 	<ul style="list-style-type: none"> Miller 2014 – nieodpowiednia interwencja: T-DM1 + pertuzumab <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wzrost aktywności ALT: OR = 2,90 (95% CI: 1,20; 7,01), p = 0,02 <p>Niehematologiczne ogółem i pozostałe AEs (nudności, duszność) – NS</p> <p>Hematologiczne AEs: Wykonano ocenę różnic częstości występowania następujących hematologicznych AEs: neutropenia, neutropenia z gorączką, niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, z których dla następujących uzyskano wynik istotny statystycznie: Na korzyść T-DM1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Neutropenia: OR = 0,25 (95% CI: 0,09; 0,73), p = 0,01 Gorączka neutropeniczna: OR = 0,06 (95%CI: 0,01; 0,30), p = 0,0008 Leukopenia: OR = 0,22 (95%CI: 0,08; 0,57), p = 0,002 <p>Na korzyść komparatorów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocytopenia: OR = 8,50 (95% CI: 3,96; 18,24), p < 0,00001 <p>Hematologiczne AEs ogółem i pozostałe hematologiczne AEs (niedokrwistość) – NS</p>	
<p>Shen 2016</p> <p>Ocena bezpieczeństwa i skuteczności T-DM1 w terapii zaawansowanego HER2+ BC.</p> <p>Nie podano informacji o źródłach finansowania raportu.</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny i metaanaliza: Przeszukane bazy danych: PubMed. Data wyszukiwania: 06.2015. Ramy czasowe przeszukiwania: od bd – do 06.2015. Kryteria językowe: brak ograniczeń Oceniana interwencja: T-DM1 Komparator: trastuzumab + docetaksel, lapatynib + kapecytabina, terapie stosowana wg uznania lekarza Oceniana populacja: chorzy na zaawansowanego lub przerzutowego HER2+ BC, w 1. i kolejnych liniach leczenia 	<p>Do PS włączono łącznie 9 badań klinicznych dot. T-DM1.</p> <p>Liczba włączonych do PS badań spełniających kryteria niniejszego raportu: 4 [<i>TDM4258g</i> (publ kacja: <i>Burris 2011</i>), <i>TH3RESA</i> (publ kacja: <i>Krop 2014</i>), <i>Krop 2012</i>, <i>EMILIA</i> (publikacja: <i>Verma 2012</i>)]</p> <p>Badania włączone do PS i niespełniające kryteriów niniejszego raportu: 5</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Krop 2010</i> – niewłaściwa metodyka: badanie i fazy w schemacie eskalacji dawki <i>Beeram 2012</i> – niewłaściwa interwencja: T-DM1 podawany w schemacie 1 na tydzień <i>Yamamoto 2015</i> – niewłaściwa metodyka: badanie i fazy 	<p>Wyniki metaanalizy:</p> <p>Skuteczność</p> <p>T-DM1 vs komparatory (trastuzumab + docetaksel, lapatynib + kapecytabina, terapia stosowana wg uznania lekarza)</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS (na podstawie <i>Hurvitz 2013</i>, <i>EMILIA</i>; <i>TH3RESA</i>), z uwagi na obecność badań niespełniających kryteriów niniejszego raportu w metaanalizie, wyniki nie zostaną tutaj przedstawione OS (na podstawie <i>EMILIA</i>; <i>TH3RESA</i>): OR = 0,60 (95% CI: 0,48; 0,75), p < 0,00001, model <i>fixed</i> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Wykonano oddzielnie metaanalizy dla badań z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej:</p> <p><u>Wynik metaanalizy badań z grupą kontrolną (<i>Hurvitz 2013</i>, <i>EMILIA</i>; <i>TH3RESA</i>):</u></p> <p>T-DM1 vs komparatory (trastuzumab + docetaksel, lapatynib + kapecytabina, terapia stosowana wg uznania lekarza)</p> <p>AEs, częstość występowania Model <i>fixed</i>, OR (95% CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmęczenie: OR = 1,288 (95% CI: 1,041; 1,593), p = 0,020 	<p>T-DM1 jest względnie bezpiecznym i skutecznym lekiem stosowanym w terapii zaawansowanego lub przerzutowego HER2+ BC, także wśród pacjentów, u których przerzuty do mózgu były bezobjawowe i wcześniej leczone oraz u których wystąpiła oporność na leczenie trastuzumabem.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Rodzaj badań</u>: I, II i III fazy, RCT i jednoramienne • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność krytycznie niska 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Hurvitz 2013</i> – niewłaściwa populacja: chore wcześniej nieleczone żadnym systemowym leczeniem • <i>Miller 2014</i> – niewłaściwa interwencja: T-DM1 + pertuzumab <p>Do PS nie włączono żadnego badania, które spełniałoby kryteria włączenia niniejszego raportu, i które nie zostało w nim uwzględnione.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nudności: NS Model <i>random</i>, OR (95% CI) • Niedokrwistość: NS • Wzrost aktywności transaminaz: OR = 4,040 (95% CI: 1,429; 11,427), p = 0,008 • Trombocytopenia: OR = 8,500 (95% CI: 3,964; 18,226), p = 0,000 <p>AEs > 3 stopnia, częstość występowania</p> <p>Model <i>fixed</i>, OR (95% CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedokrwistość: NS • Zmęczenie: NS Model <i>fixed</i>, OR (95% CI) • Wzrost aktywności transaminaz: NS • Nudności: NS • Trombocytopenia: OR = 7,271 (95% CI: 1,098; 48,133), p = 0,040 <p><u>Wynik metaanalizy badań bez grupy kontrolnej (z anq. <i>single-arm study</i>)</u> (<i>Krop 2010 i Beeram 2012, Yamamoto 2015, Burris 2011, Miller 2014</i>, z uwagi na obecność badań niespełniających kryteriów niniejszego raportu w metaanalizie (różne dawkowanie, populacje lub występowanie T-DM1 w skojarzeniu), wyniki nie zostaną tutaj przedstawione</p>	
<p>Yu 2015</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii anty-HER2 BC.</p> <p>Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.</p> <p>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przeгляд systematyczny i metaanaliza sieciowa</u>: Przeszukane bazy danych: MEDLINE <i>via</i> PubMed oraz Clinicaltrials.gov (do 1 marca 2014). • <u>Oceniana interwencja</u>: leki anty-HER2 (T-DM1, lapatynib, trastuzumab, pertuzumab, lapatynib + trastuzumab, pertuzumab + trastuzumab) oraz standardowe leczenie (chemioterapia lub terapia hormonalna) • <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na przerzutowego HER2+ BC • <u>Rodzaj badań</u>: badania RCT II lub III fazy 	<p>Do PS włączono łącznie 25 publikacji dotyczących 21 badań.</p> <p>Liczba badań dot. T-DM1 włączonych do PS i spełniających kryteria niniejszego raportu: 1 [<i>EMILIA</i> (publikacja <i>Verma 2012</i>)]</p> <p>Badania dot. T-DM1 włączone do PS, <u>niespełniające kryteriów</u> niniejszego raportu: <i>Hurvitz 2013</i></p>	<p>Wykonano metaanalizę prostą i NMA.</p> <p>Skuteczność</p> <p>Wyniki metaanalizy prostej:</p> <p>T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina (na podstawie <i>EMILIA</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • OSR: OR = 1,70 (95% CI: 1,32; 2,19) • ORR: OR = 1,73 (95% CI: 1,29; 2,32) <p>Wyniki NMA:</p> <p>lapatynib + kapecytabina vs T-DM1 (na podstawie <i>EMILIA</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • OSR: OR = 0,61 (95% CrI: 0,39; 0,94); IS • ORR: OR = 0,59 (95% CrI: 0,40; 0,85); IS <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Wyniki metaanalizy prostej:</p> <p>T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina (na podstawie <i>EMILIA</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • wysypka: OR = 0,33 (95% CI: 0,23; 0,47) • zmęczenie: OR = 1,40 (95% CI: 1,07; 1,83) • biegunka: OR = 0,11 (95% CI: 0,03; 0,49) • nudności: OR = 0,33 (95% CI: 0,03; 3,21) 	<p>Wyniki metaanalizy wskazują, że pod względem przeżycia ogólnego oraz częstości uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie najskuteczniejszymi terapiami anty-HER2 w raku piersi są T-DM1 oraz pertuzumab podawany w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska		<ul style="list-style-type: none"> • wymioty: OR = 0,66 (95% CI: 0,235; 1,850) Wyniki NMA: lapatynib + kapecytabina vs T-DM1 vs (na podstawie <i>EMILIA</i>) <ul style="list-style-type: none"> • wysypka: OR = 3,25 (95% CrI: 1,52; 6,14) • zmęczenie: OR = 0,78 (95% CrI: 0,30; 1,76) • biegunka: OR = 29,69 (95% CrI: 0,90; 153,65) • nudności: OR = 21,66 (95% CrI: 0,40; 108,27) • wymioty: OR = 4,37 (95% CrI: 0,25; 12,33) 	
<p>Yan 2017</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa T-DM1 w terapii przerzutowego HER2+ BC.</p> <p>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: <i>Shanghai Kongkou Commission of Science and Education</i> (grant nr 2014–16) oraz <i>Shanghai Hongkou District Centers for Disease Control and Prevention</i> (grant nr jk2015-3)</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza:</u> Przeszukane bazy danych: Pubmed, Web of Science oraz Embase (do 18 maja 2017) + piśmiennictwo włączonych publikacji.</p> <p>Kryteria językowe: brak ograniczeń</p> <p>• <u>Oceniana interwencja:</u> T-DM1 vs inne terapie anty-HER2</p> <p>• <u>Oceniana populacja:</u> chorzy na przerzutowego HER2+ BC, w wieku > 18 lat</p> <p>• <u>Rodzaj badań:</u> badania RCT</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska</p>	<p>Do PS włączono łącznie 5 publikacji opisujących 4 badania.</p> <p>Liczba badań dot. T-DM1 włączonych do PS i spełniających kryteria niniejszego raportu: 2 [<i>TH3RESA</i> (publikacja: <i>Krop 2014</i>) i <i>EMILIA</i> (publikacja: <i>Verma 2012</i> i <i>Welslau 2014</i>)]</p> <p>Badania dot. T-DM1 włączone do PS, <u>niespełniające kryteriów</u> niniejszego raportu: <i>Perez 2017</i> i <i>Hurwitz 2013</i></p>	<p>Skuteczność</p> <p>Wyniki metaanalizy: T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina lub terapię stosowaną wg uznania lekarza (na podstawie <i>EMILIA</i> [publikacja <i>Verma 2012</i> i <i>Welslau 2014</i>] i <i>TH3RESA</i> [publikacja <i>Krop 2014</i>])</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: HR = 0,65 (95% CI: 0,53; 0,81), p < 0,05 <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Wyniki metaanalizy: T-DM1 vs komparatory (trastuzumab + docetaksel, trastuzumab + taksany, lapatynib + kapecytabina, terapia stosowana wg uznania lekarza, T-DM1 + pertuzumab)</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie: RR = 1,19 (95% CI: 1,03; 1,37), p = 0,021 • zwiększona aktywność ALT: RR = 2,47 (95% CI: 1,19; 5,16), p = 0,016 • zwiększona aktywność AST: RR = 2,68 (95% CI: 1,40; 5,14), p = 0,003 • trombocytopenia: RR = 7,46 (95% CI: 4,06; 13,70), p = 0,000 • biegunka: RR = 0,34 (95% CI: 0,26; 0,47), p = 0,000 • wymioty: RR = 0,72 (95% CI: 0,51; 1,00), p = 0,000 • neutropenia: RR = 0,35 (95% CI: 0,18; 0,71), p = 0,049 • leukopenia: RR = 0,25 (95% CI: 0,08; 0,75), p = 0,003 • gorączka neutropeniczna: RR = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,32), p = 0,014 • nudności: RR = 0,94 (95% CI: 0,76; 1,16), p = 0,541 • anemia: RR = 0,87 (95% CI: 0,51; 1,49), p = 0,612 • duszności: RR = 0,78 (95% CI: 0,39; 1,56), p = 0,485 	<p>Wyniki metaanalizy wskazują, że T-DM1 istotnie wydłuża przeżycie bez progresji choroby oraz przeżycie całkowite u chorych na przerzutowego raka piersi HER2+. Zaznaczono, że jego stosowania wiąże się także z większą częstością niektórych AEs. Wskazano, że T-DM1 może być alternatywną opcją terapii u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HER2+, zwłaszcza u tych, którzy nie otrzymali wcześniej standardowego leczenia. Zalecono również konieczność przeprowadzenia dalszych badań z randomizacją.</p>

6.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na podstawie ChPL Kadcyla

W celu uniknięcia błędów w podawaniu produktu leczniczego ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiołki, w celu upewnienia się, że przygotowanym i podawanym produktem leczniczym jest Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), a nie Herceptin (trastuzumab).

Toksyczność płucna

W badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ILD), w tym zapalenie płuc; niektóre z nich prowadziły do ostrej niewydolności oddechowej lub zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.8). Objawy obejmowały duszność, kaszel, zmęczenie i nacieki zapalne w płucach.

Zaleca się zakończenie leczenia trastuzumabem emtanzyną u pacjentów, u których rozpoznano ILD lub zapalenie płuc.

U pacjentów z dusznością spoczynkową związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami towarzyszącymi może występować zwiększone ryzyko powikłań płucnych.

Hepatotoksyczność

W przeprowadzonych badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny wystąpiła hepatotoksyczność, przede wszystkim pod postacią bezobjawowego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (stopień 1.– 4.) (patrz punkt 4.8). Zwiększenie aktywności aminotransferaz było najczęściej przemijające, osiągając największe nasilenie w 8 dobie po podaniu produktu leczniczego. Następnie obserwowano zmniejszenie toksyczności do stopnia 1. lub jej ustąpienie przed następnym cyklem. Stwierdzono również efekt kumulacyjny (odsetek pacjentów ze zwiększeniem AlAT/AspAT w stopniu 1.-2. zwiększał się wraz z kolejnymi cyklami).

U pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz w większości przypadków w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki trastuzumabu emtanzyny następowała poprawa pod postacią zmniejszenia toksyczności do 1. stopnia nasilenia lub powrotu do wartości prawidłowych.

U pacjentów poddanych terapii trastuzumabem emtanzyną wystąpiły ciężkie zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych, w tym guzkowy przerost regeneracyjny (NRH) wątroby albo przypadki zgonów z powodu polekowego uszkodzenia wątroby. Wpływ na wystąpienie tych powikłań mogły mieć również choroby współistniejące i (lub) jednocześnie stosowane leki o znanym potencjale hepatotoksycznym.

Czynność wątroby należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia oraz przed podaniem kolejnych dawek. Pacjenci z wyjściowo zwiększoną aktywnością AlAT (np. związanych z przerzutami do wątroby) są predysponowani do rozwoju niewydolności wątroby i mają większe ryzyko wystąpienia toksyczności wątrobowej w stopniu 3.-5. lub zwiększenia poziomu wyników badań laboratoryjnych wątroby. Zasady dotyczące zmniejszania dawki lub zakończenia terapii w wyniku zwiększenia aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy.

Przypadki guzowatego przerostu regeneracyjnego (NRH) wątroby rozpoznano pobierając biopsje wątroby u pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną. NRH jest rzadką chorobą wątroby charakteryzującą się rozległą, łagodną zmianą miąższu wątroby w małe guzki regeneracyjne; NRH może prowadzić do nadciśnienia wrotnego bez marskości. NRH rozpoznaje się jedynie za pomocą badania histopatologicznego. Wystąpienie NRH należy wziąć pod uwagę u wszystkich chorych z klinicznymi objawami nadciśnienia wrotnego i (lub) obrazem podobnym do marskości wątroby widocznym w tomografii komputerowej (TK) wątroby, ale z prawidłową aktywnością aminotransferaz i bez innych cech marskości wątroby. W przypadku rozpoznania NRH należy przerwać terapię trastuzumabem emtanzyną.

Trastuzumabu emtanzyny nie badano u pacjentów z aktywnością aminotransferaz w surowicy $> 2,5 \times$ GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times$ GGN przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku aktywności aminotransferaz w surowicy $> 3 \times$ GGN oraz jednocześnie stężenia bilirubiny całkowitej $> 2 \times$ GGN należy zakończyć terapię trastuzumabem emtanzyną. Należy zachować ostrożność podczas terapii pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dysfunkcja lewej komory

U pacjentów poddanych terapii trastuzumabem emtanzyną istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia dysfunkcji lewej komory. U chorych leczonych trastuzumabem emtanzyną obserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) $< 40\%$, dlatego istnieje ryzyko wystąpienia objawowej zastoinowej niewydolności serca (CHF) (patrz punkt 4.8). Do czynników ryzyka powikłań kardiologicznych, w tym czynników poznanych w badaniach klinicznych z trastuzumabem stosowanym w ramach leczenia uzupełniającego, należą: starszy wiek (> 50 lat), wyjściowo mała wartość LVEF ($< 55\%$), mała wartość LVEF przed terapią lub po stosowaniu paklitakselu

w leczeniu uzupełniającym, wcześniejsze lub jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych, wcześniejsza terapia antracyklinami oraz duże BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Należy wykonywać standardowe badania oceniające czynność serca (echokardiogram lub wielobramkową angiografię radioizotopową, MUGA) przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach czasu (np. co 3 miesiące) w trakcie terapii. W większości badań klinicznych wyjściowa wartość LVEF pacjentów wynosiła $\geq 50\%$. Z udziału w badaniach wykluczono chorych z zastoinową niewydolnością serca, ciężkimi, wymagającymi leczenia zaburzeniami rytmu serca, zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie lub niestabilną dusznicą bolesną w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją lub z dusznością spoczynkową spowodowaną zaawansowaną chorobą nowotworową. W przypadku wystąpienia zaburzeń lewej komory serca należy odroczyć podanie kolejnej dawki lub zakończyć terapię.

Reakcje związane z wlewem

Nie badano wpływu terapii trastuzumabem emtanzyną u pacjentów, u których przerwano leczenie trastuzumabem z powodu wystąpienia reakcji związanej z wlewem (IRR); nie zaleca się terapii tym produktem leczniczym w tej grupie pacjentów. Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia reakcji związanych z wlewem, zwłaszcza podczas pierwszego podania.

Obserwowano reakcje związane z wlewem (w wyniku uwolnienia cytokin) charakteryzujące się wystąpieniem jednego lub więcej z podanych objawów: zaczerwienienie skóry, dreszcze, gorączka, duszność, niskie ciśnienie tętnicze, świszczący oddech, skurcz oskrzeli i tachykardia. Zazwyczaj nasilenie tych objawów nie było duże. U większości pacjentów objawy te ustępowały w ciągu kilku godzin lub jednego dnia po przerwaniu wlewu. Terapię trastuzumabem emtanzyną należy przerwać u pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja związana z wlewem, aż do ustąpienia objawów. Ponowne włączenie terapii należy rozważyć na podstawie klinicznej oceny stopnia nasilenia reakcji. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją zagrażających życiu.

Reakcje nadwrażliwości

Nie badano wpływu terapii trastuzumabem emtanzyną u pacjentów, u których przerwano leczenie trastuzumabem z powodu nadwrażliwości; nie zaleca się stosowania trastuzumabu emtanzyny u tych chorych.

Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia nadwrażliwości/reakcji alergicznych, których objawy mogą być takie same jak w przypadku reakcji związanej z wlewem. W badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny obserwowano ciężkie reakcje anafilaktyczne. Leki stosowane w przypadku takich reakcji, a także sprzęt ratowniczy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia. Jeśli wystąpi nadwrażliwość (z nasileniem reakcji podczas kolejnych wlewów), należy zakończyć leczenie trastuzumabem emtanzyną.

Krwotok

Zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych, w tym krwotoku w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i przewodu pokarmowego w związku z leczeniem trastuzumabem emtanzyną. Niektóre z tych zdarzeń krwawienia zakończyły się zgonem. W niektórych obserwowanych przypadkach u pacjentów występowała małopłytkowość lub otrzymywali oni również leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne; w innych przypadkach nie stwierdzono znanych dodatkowych czynników ryzyka. Należy zachować ostrożność stosując te leki i rozważyć dodatkowe monitorowanie, gdy ich jednoczesne użycie jest konieczne z przyczyn medycznych.

Małopłytkowość

Małopłytkowość, czyli zmniejszenie ilości płytek krwi, była częstym powikłaniem obserwowanym w trakcie terapii trastuzumabem emtanzyną i była najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia terapii. W badaniach klinicznych częstość występowania oraz nasilenie małopłytkowości były większe u pacjentów pochodzenia azjatyckiego.

Zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi przed podaniem każdej dawki trastuzumabu emtanzyny. Pacjenci z małopłytkowością ($\leq 100\,000/\text{mm}^3$) oraz pacjenci stosujący leczenie przeciwkrzepliwe (np. warfarynę, heparynę, heparyny drobnocząsteczkowe) powinni być ściśle monitorowani podczas terapii trastuzumabem emtanzyną. Nie badano trastuzumabu emtanzyny u pacjentów z liczbą płytek krwi $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ przed rozpoczęciem terapii. W przypadku zwiększenia nasilenia małopłytkowości do stopnia 3. lub większego ($< 50\,000/\text{mm}^3$) nie należy stosować trastuzumabu emtanzyny do momentu zmniejszenia nasilenia toksyczności do stopnia 1. ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$).

Neurotoksyczność

W badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny wystąpiły przypadki neuropatii obwodowej, głównie czuciowej, w 1. stopniu nasilenia toksyczności. Pacjentów z neuropatią obwodową w stopniu ≥ 3 . wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Stosowanie trastuzumabu emtanzyny u chorych z neuropatią obwodową w stopniu 3. lub 4. należy okresowo przerwać do uzyskania zmniejszenia nasilenia tego powikłania do stopnia ≤ 2 . Chorych należy regularnie monitorować w celu wykrycia objawów neurotoksyczności.

Zawartość sodu w substancjach pomocniczych

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu emtanzyny oceniono w badaniach klinicznych u 1871 pacjentów z rakiem piersi. W populacji biorącej udział w tych badaniach:

- najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (u > 0,5% pacjentów) były krwawienia, gorączka, duszność, bóle mięśniowo-szkieletowe, małopłytkowość, ból brzucha i wymioty;
- najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem trastuzumabu emtanzyny (≥ 25%) były: nudności, zmęczenie, i ból głowy. Większość zgłoszonych działań niepożądanych było w 1. lub 2. stopniu nasilenia toksyczności.
- najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi w stopniu ≥3. według kategorii National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) były małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferaz, niedokrwistość, neutropenia, zmęczenie, hipokaliemia, bóle mięśniowo-szkieletowe oraz krwawienia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u 1871 pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną, przedstawiono w tabeli poniżej. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji MedDRA uwzględniając podstawowe klasy układowo-narządowe oraz kategorie częstości. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy oraz klas układowo-narządowych częstości występowania działań niepożądanych wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem. Działania niepożądane zgłaszano zgodnie z kryteriami toksyczności NCI-CTCAE.

Tabela 19. Tabelaryczna lista działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych T-DM1 (ChPL Kadcyla)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie układu moczowego	–	–
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	małopłytkowość, niedokrwistość	neutropenia, leukopenia	–
Zaburzenia układu immunologicznego	–	nadwrażliwość na produkt leczniczy	–
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia	–	–
Zaburzenia psychiczne	bezsennaść	–	–
Zaburzenia układu nerwowego	neuropatia obwodowa, ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia pamięci	–
Zaburzenia oka	–	zespół suchego oka, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, zwiększone łzawienie	–
Zaburzenia serca	–	dysfunkcja lewej komory	–
Zaburzenia naczyniowe	krwawienia	nadciśnienie tętnicze	–
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa, kaszel, duszność	–	zapalenie płuc (ILD)
Zaburzenia żołądka i jelit	zapalenie jamy ustnej, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ból brzucha	niestrawność, krwawienie dziąseł	-

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	–	–	hepatotoksyczność, niewydolność wątroby, guzowaty przerost regeneracyjny, nadciśnienie wrotne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	świąd skóry, łysienie, zaburzenia paznokci, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, pokrzywka	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, bóle mięśni	–	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku	zmęczenie, gorączka, osłabienie, dreszcze	obrzęki obwodowe	wynacznienie w miejscu iniekcji
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności aminotransferaz	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	–
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	–	reakcje związane z wlewem	–

Źródło: ChPL Kadcyla

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji UPRL, EMA oraz FDA

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Kadcyla.

Na stronach internetowych European Medicines Agency (EMA) podano informację, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (występujących u więcej niż 25% pacjentów) związanych ze stosowaniem preparatu Kadcyla należały: nudności, zmęczenie, oraz bóle głowy. Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały: krwawienia, gorączkę, duszność, bóle mięśniowo-szkieletowe, małopłytkowość, bóle brzucha oraz wymioty.

Źródło: EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kadcyla> (dostęp: 28.12.2018).

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków, publikującym informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 1 780 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii preparatem Kadcyla (dane do listopada 2018 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu podania (n = 442), konieczność wykonania dodatkowych badań (ang. investigations) (n = 338), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 318) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 264).

Źródło: EudraVigilance <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#> (dostęp: 28.12.2018).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 3 228 chorych leczonych trastuzumabem emtanzyną. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1 180), badania diagnostyczne (n = 592), zaburzenia żołądka i jelit (n = 495), zaburzenia układu nerwowego (n = 493), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 489), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym torbiele i polipy (n = 317).

Źródło: WHO-UMC <http://www.vigiaccess.org/> (dostęp: 28.12.2018).

Na stronach FDA odnaleziono dane podkreślające, że nie można stosować preparatu Kadcyla na zmianę lub jednocześnie z trastuzumabem. Wskazano na konieczność monitorowania stężenia bilirubiny w surowicy oraz frakcji wyrzutowej lewej komory mięśnia serca przed rozpoczęciem leczenia i podaniem każdej kolejnej dawki, a w razie stwierdzenia toksyczności redukcją dawki. Zaznaczono, że stosowanie trastuzumabu emtanzyny może prowadzić do śmierci płodu lub wystąpienia wad wrodzonych.

FDA opublikowało także komunikat dla pracowników służby zdrowia podkreślający konieczność stosowania w systemach elektronicznych związanych z leczeniem farmakologicznym zarówno nazwy handlowej, jak i chemicznej analizowanego leku, w celu uniknięcia pomylenia z trastuzumabem, którego dawkowanie i schemat leczenia jest inny, co potencjalnie stwarza zagrożenia dla pacjentów.

Źródło: FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125427s033lbl.pdf (dostęp: 28.12.2018).
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350733.htm> (dostęp: 28.12.2018).

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) jest zarejestrowany do stosowania w terapii dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie. Pacjenci:

- 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.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia raka piersi z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8) w populacji męskiej.

Należy wziąć pod uwagę, że badania włączone do raportu nie odnoszą się konkretnie do populacji zgodnej ze zleceniem MZ, lecz do populacji szerszej. Do badań włączani byli zarówno pacjenci płci męskiej jak i żeńskiej, jednakże odsetek mężczyzn był znikomy. Dodatkowo brak jest danych dla pacjentów z przerzutami do kości oraz OUN, brak również informacji jaki odsetek wśród wszystkich włączonych do badania pacjentów stanowiła ta podgrupa chorych.

Zgodnie z dokumentem EMA, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Agencji uznał, że korzyści ze stosowania produktu Kadcyla przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE. CHMP uznał, że u pacjentów leczonych produktem Kadcyla wystąpiła istotna poprawa w odniesieniu do czasu przeżycia w porównaniu do standardowego leczenia. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania leku Kadcyla ogólne działania niepożądane uznano za dopuszczalne, a ogólny profil bezpieczeństwa za korzystny w porównaniu z innymi obecnie dostępnymi lekami.

W związku z powyższym, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

Wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano jedną opinię - Prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej.

Opinia Prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego odnośnie relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii: „Proporcja jest korzystna.”

8. Konkurencyjność cenowa

Technologia alternatywna

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnej technologii lekowej dla produktu leczniczego Kadcyla.

Aktualny stan finansowania produktu Kadcyla

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r. produkt leczniczy Kadcyla nie jest aktualnie refundowany w ramach żadnego wskazania.

Koszt jednego opakowania leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) wynosi [REDACTED]. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii (3 miesiące = 4 cykle leczenia) produktem Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDACTED] (12 fiolek - dane kosztowe i ilość fiolek wg zlecenia).

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość wnioskowanej terapii albo cykli leczenia, wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Tabela 20. Planowany okres i koszt terapii

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt brutto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
4 cykle=12 tygodni=3 miesiące (12 fiolek à 100 mg)	[REDACTED] PLN

Przyjęto dawkowanie zgodnie z ChPL: „Zalecaną dawką trastuzumabu emtanzyny jest 3,6 mg/kg masy ciała podawaną w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy). Pacjenci powinni być leczeni do czasu progresji nowotworu lub osiągnięcia nieakceptowalnej toksyczności.”

Tabela 21. Dane kosztowe dla terapii produktem leczniczym Kadcyla

Lek	Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.
Źródło ceny	Cena brutto wg danych z wniosku
Cena za opakowanie [PLN]	[REDACTED]
Cena za 1 mg substancji czynnej [PLN]	[REDACTED]
Ilość substancji czynnej na 3 mies. terapii (12 tyg.) [PLN]	1200 mg (12 fiolek) – 4 cykle leczenia
Koszt leczenia 3 mies. (12 tyg.) [PLN]	[REDACTED]
Koszt leczenia 1 roku (48 tyg.) [PLN]	[REDACTED]

Koszty 3 miesięcy terapii lekiem Kadcyla dla jednego pacjenta to około [REDACTED], a rocznej około [REDACTED], uwzględniając cenę ze zlecenia MZ.

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

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Nie zidentyfikowano komparatora dla produktu leczniczego Kadcyla.

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego. Według opinii Prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego populacja docelowa, zgodna ze zleceniem MZ, może liczyć 5 pacjentów rocznie.

Opinia Prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego: „Zachorowalność na raka piersi wynosi około 150 przypadków rocznie. Rak HER2+/+ stanowi około 15% wszystkich przypadków, co oznacza liczbę około 20 zachorowań rocznie. Uogólnienie w postaci przerzutów w wątrobie i mózgu dotyczy mniej niż 5 chorych rocznie.”

Oszacowania dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leku oszacowane w rozdziale 8. „Konkurencyjność cenowa”, na podstawie zlecenia MZ. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego rocznego kosztu terapii oraz wielkości populacji.

Przy założeniu liczebności populacji docelowej wynoszącej 5 osób oraz danych kosztowych i liczby cykli terapii zgodnej ze zleceniem (4 cykle - 3 miesiące terapii), wydatki płatnika publicznego będą wynosić około [REDAKTOWANE], roczne koszty mogą osiągnąć poziom około [REDAKTOWANE]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wpływ na wydatki NFZ

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, którzy mogliby stosować wnioskowaną technologię	5	Opinie ekspertów
Koszt brutto za opakowanie (100 mg, 1 fiol.)	[REDAKTOWANE]	Zgodnie ze zleceniem
Koszt brutto wnioskowanej terapii 1 pacjenta (3 miesiące - 12 fiolek à 100 ml)	[REDAKTOWANE]	
Wydatki brutto NFZ 3 miesięcy leczenia	[REDAKTOWANE]	Obliczenia własne
Wydatki brutto NFZ 1-roczonej terapii	[REDAKTOWANE]	Obliczenia własne

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

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Guideline Clearinghouse www.guideline.gov;
- Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net/>;
- Agency for Healthcare Research and Quality <http://www.ahrq.gov>;
- DynaMed Plus <http://www.dynamed.com>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.12.2019 r. Poszukiwano wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych odnoszących się do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi w szczególności z przerzutami do kości i OUN (ICD-10: C50.8). Zwrócono także szczególną uwagę na populację mężczyzn, której dotyczy poniższy wniosek.

Ze względu na ograniczenia czasowe ograniczono wyszukiwanie oraz opis rekomendacji do najważniejszych. W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne polskie PTOK 2018, europejskie ESMO 2018 oraz amerykańskie NCCN 2019.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

<p>PTOK 2018 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie podano informacji o konflikcie interesów</p>	<p><u>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)</u></p> <p>Czynnikami, które decydują o wyborze leczenia chorych w stopniu IV, są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba, objętość i umiejscowienie zmian nowotworowych; • obecność i nasilenie dolegliwości związanych z nowotworem; • ekspresja ER/PgR i stan HER2 w ognisku pierwotnym i przerzutowym; • czas wolny od nawrotu po pierwotnym leczeniu; • dynamika rozwoju zmian nowotworowych; • uprzednio stosowane leczenie systemowe i odpowiedź na nie; • stan menopauzalny; • przebyte i współistniejące choroby oraz ich leczenie; • stan ogólnej sprawności; • wiek biologiczny; • preferencje chorej i uwarunkowania psychosocjalne; • uwarunkowania farmakoekonomiczne i możliwości finansowania. <p>— U chorych z cechą ER+ należy w pierwszej kolejności zastosować HT (II, A).</p> <p>— Zaleca się stosowanie podobnej HT u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, przy czym u chorych przed menopaużą konieczne jest zapewnienie skutecznej supresji jajników (II, B).</p> <p>— U chorych z cechą ER+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednio zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów miękkich (tzw. visceral crisis) (III, B).</p> <p>— Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (III, B).</p> <p>— Chemioterapia jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą ER– oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT (I, A).</p> <p>— Zaleca się sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów CHT zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (I, B). Wyjątkiem są chore, u których konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B).</p> <p>— Jeśli u chorych z cechą ER+ leczenie rozpoczęto od CHT, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej HT (IV, C).</p> <p>— U chorych z cechą HER2+ wskazane jest kojarzenie CHT niezawierającej antracyklin z leczeniem anty-HER2 (I, A).</p> <p>—W wybranych przypadkach można rozważyć skojarzenie HT (IA) z leczeniem anty-HER2 (II, C).</p> <p>—Odpowiedź w trakcie HT i CHT należy oceniać co 2–3 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej (IV, A).</p> <p>— Hormonoterapię i leczenie anty-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (II, B), a CHT — do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności (I, B).</p> <p>— Leczenie systemowe wymaga monitorowania działań niepożądanych, ogólnego stanu chorej oraz odpowiedzi. Przed każdym cyklem CHT należy wykonać ocenę morfologii krwi, a co 4–8 tygodni — badania biochemiczne (III, A).</p> <p>U chorych na HER2+ raka piersi z przerzutami do mózgu i bez progresji w ogniskach pozaczaszkowych stosuje się na ogół leczenie miejscowe (zabieg neurochirurgiczny lub RT), a następnie kontynuuje się leczenie anty-HER2 (postępowanie takie nie jest w Polsce refundowane).</p>
---	---

	<p>U mężczyzn chorych na raka piersi z ekspresją ER lekiem o najlepiej poznanej skuteczności jest tamoksyfen. U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania tamoksyfenu lub z progresją po leczeniu tamoksyfenem korzyść kliniczną można uzyskać, stosując IA, ale zawsze w połączeniu z analogiem GnRH lub orchidektomią.</p> <p>Rekomendacje</p> <ul style="list-style-type: none"> — Leczenie anti-HER2 należy rozpocząć w momencie rozpoznania uogólnienia raka piersi (I, A). — W linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu (I, A). — W przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trantuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anti-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). <p>Schematy leczenia stosowane w nawrotowym lub zaawansowanym HER2-dodatnim raku piersi:</p> <p><u>Kolejne linie</u></p> <p>PXL/T PXL: 80 mg/m² i.v. dzień 1. co 7 dni T: 4 mg/kg i.v. dzień 1. (dawka nasycająca) à 2 mg/kg i.v. dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 7 dni lub T: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. à 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub T: 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni</p> <p>DXL/T DXL: 80–100 mg/m² i.v. dzień 1. co 21 dni T: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. à 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni</p> <p>VRB/T VRB: 25 mg/m² i.v. dzień 1. co 7 dni lub VRB: 30–35 mg/m² i.v. dzień 1. i 8. co 21 dni lub VRB: 60–80 mg/m² p.o. dzień 1. co 7 dni T: 4 mg/kg i.v. dzień 1. (dawka nasycająca) à 2 mg/kg i.v. dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 7 dni lub T: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. à 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub T: 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni</p> <p>KAP/T KAP: 1000–1250 mg/m² p.o. 2 × dziennie, dzień 1.–14. co 21 dni T: 4 mg/kg i.v. dzień 1. (dawka nasycająca) à 2 mg/kg i.v. dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 7 dni lub T: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. à 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub T: 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni</p> <p>T-DM1: 3,6 mg/kg dziennie, dzień 1. co 21 dni</p> <p>LAP/KAP LAP: 1250 mg p.o. dziennie, dzień 1.–21. KAP: 1000 mg/m² p.o. 2 × dziennie, dzień 1.-14. co 21 dni</p> <p>LAP/T LAP: 1000 mg p.o. dziennie, dzień 1.–21. T: 4 mg/kg i.v. dzień 1. (dawka nasycająca) à 2 mg/kg i.v. dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 7 dni lub T: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. à 6 mg/kg i.v. dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 21 dni lub T: 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni</p> <p>P — pertuzumab; T — trastuzumab; T1 — schemat: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. - 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. schemat co 3 tygodnie; T2 — schemat: 4 mg/kg i.v. dzień 1. (dawka nasycająca) - 2 mg/kg i.v. dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 7 dni; DXL — docetaksel; PXL — paklitaksel; KAP — kapecytabina; T-DM1 — trastuzumab-emtansyna; VRB — winorelbina</p> <p><i>Specjalne sytuacje kliniczne</i></p> <p>Rekomendacje</p> <ul style="list-style-type: none"> — U chorych z ograniczoną liczbą przerzutów (tzw. choroba oligometastatyczna) można rozważyć miejscowe leczenie ablacyjne (chirurgia, stereotaktyczna RT, termoablacja, dotętnicza CHT) (III, C). — U chorych na HER2+ raka piersi z przerzutami do mózgu, u których nie doszło do progresji ogniskach pozaczaszkowych, po leczeniu miejscowym należy rozważyć kontynuację leczenia anti-HER2 (III, C). — Jeśli przerzutom do mózgu towarzyszy równoczesna progresja pozaczaszkowa, po zastosowaniu leczenia miejscowego należy rozważyć kolejną linię systemowego leczenia (III, C). — U mężczyzn chorych na raka piersi z ekspresją ER w linii leczenia należy stosować tamoksyfen (III, A), a w przypadku przeciwwskazań do stosowania tamoksyfenu lub z progresją po leczeniu tamoksyfenem — IA w skojarzeniu z analogiem GnRH lub orchidektomią (III, C). <p><i>Leczenie wspomagające w przerzutach kostnych</i></p> <p>Bisfosfoniany stosowane u chorych z przerzutami do kości zmniejszają ryzyko oraz opóźniają wystąpienie przerzutów kostnych i związanych z nimi powikłań, zmniejszają nasilenie bólu i poprawiają jakość życia. Oprócz przerzutów do kości wskazaniem do stosowania bisfosfoniaków (w formie dożyłnej) są ostra hiperkalcemia (stężenie wapnia w surowicy krwi > 3 mmol/l) oraz towarzyszące jej wielonarządowe objawy kliniczne. Jeżeli nie ma przeciwwskazań, bisfosfoniany stosuje się w skojarzeniu z preparatami wapnia (1200–1500 mg dziennie) i witaminą D (400–800 IU dziennie) (II, A). Głównym przeciwwskazaniem do podawania bisfosfoniaków jest niewydolność nerek (stężenie kreatyniny > 3,0 mg/dl). Najważniejszymi objawami niepożądanymi leczenia bisfosfoniakami są uszkodzenie nerek i martwica kości żuchwy. Bisfosfoniany stosuje się w następujących dawkach: kwas zoledronowy 4 mg i.v., wlew 15-minutowy co 12 tygodni; pamidronian 90</p>
--	--

	<p>mg i.v., wlew przynajmniej 90-minutowy co 28–42 dni lub 60 mg i.v. co 21 dni; klodronian 1500 mg i.v., wlew przynajmniej 2-godzinny co 28–42 dni lub 1600 mg p.o. (w 1–2 dawkach) codziennie. Czas trwania leczenia bisfosfonianami nie został ustalony.</p> <p>Denosumab, monoklonalne przeciwciało skierowane przeciw ligandowi receptora RANK, zmniejsza ryzyko i opóźnia występowanie powikłań kostnych w porównaniu z zoledronianem, ale bez istotnej różnicy w PFS i OS (I, B). Podczas stosowania denosumabu częściej niż w przypadku zoledronianu występuje hipokalcemia, natomiast nie ma potrzeby modyfikowania dawki w przypadku niewydolności nerek. Denosumab podaje się w dawce 120 mg co 4 tygodnie w iniekcji podskórnej, w skojarzeniu z preparatami wapnia i witaminą D. Optymalny czas leczenia nie jest określony. Lek ten nie jest w Polsce refundowany.</p> <p>W przypadku HTH i leczenia anty-HER2 ogólną zasadą jest prowadzenie terapii do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności, a CTH — w zależności od zastosowanego leku lub schematu oraz tolerancji leczenia — do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności.</p> <p><u>Chemioterapia</u></p> <p>Decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej CTH powinna być uzależniona od indywidualnej sytuacji klinicznej.</p> <p><u>Leczenie anty-HER2</u></p> <p><u>Lapatynib</u></p> <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. Nie ma danych na temat skuteczności tego schematu u chorych, które wcześniej otrzymały CHT w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem. Skojarzenie trastuzumabu z lapatynibem (schemat obecnie nier refundowany) u chorych z progresją po leczeniu z udziałem trastuzumabu znamienne wydłuża OS i PFS w porównaniu z leczeniem wyłącznie lapatynibem</p> <p>Lapatynibu nie powinno się stosować u chorych z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory, z zaburzeniami wchłaniania oraz przyjmujących leki, które wywołują interakcję z lapatynibem (tzn. leki wpływające na aktywność enzymów systemu CYP3A4).</p> <p><u>Trastuzumab-emtanzyna (TDM-1)</u></p> <p>Zastosowanie koniugatu trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym emtansyną (T-DM1 — lek nie jest w Polsce refundowany) u chorych z progresją po leczeniu taksoidami i trastuzumabem pozwala uzyskać dłuższy OS i PFS w porównaniu ze skojarzeniem lapatynibu z kapecytabiną, przy mniejszej toksyczności. W kolejnej linii leczenia T-DM1 pozwala uzyskać dłuższy PFS i OS w porównaniu z leczeniem z wyboru lekarza, przy lepszej tolerancji.</p>
<p>ESMO* 2018 (Europa) Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów.</p>	<p>Sekcja 5 - Wytyczne dotyczące zaawansowanego raka piersi HER2+</p> <p>Po pierwszej linii leczenia opartej na trastuzumabie wykazano wyższą skuteczność TDM-1 względem innych terapii anty-HER2 stosowanych w drugiej linii leczenia (lapatyn b + kapecytabina) lub w dalszych liniach leczenia (leczenie systemowe z wyboru lekarza). Stosowanie TDM-1 powinno być preferowane u pacjentów, u których nastąpiła progresja w trakcie przynajmniej jednej linii leczenia terapii opartej na trastuzumabie, gdyż w takim wypadku występują korzyści w przeżyciu całkowitym pacjentów (poziom dowodów naukowych 1A, głosowało za: 88%).</p> <p>Niemniej jednak brak jest obecnie danych dotyczących stosowania TDM-1 po terapii skojarzonej trastuzumabem i pertuzumabem.</p> <p>W przypadku progresji w trakcie terapii opartej na trastuzumabie, u części pacjentów uzasadnione jest stosowanie leczenia skojarzonego trastuzumabem i lapatynibem. Niemniej jednak brak jest dowodów naukowych dotyczących stosowania tego skojarzenia po wystąpieniu progresji w trakcie leczenia pertuzumabem lub TDM-1. (poziom dowodów naukowych 1B, głosowało za: 84%)</p> <p>Dotyczy schematów CTH w terapii ABC HER2+:</p> <p>Kiedy pertuzumab nie jest podawany, schematy CTH stosowane w ramach pierwszej linii terapii HER2+ ABC mogą obejmować trastuzumab w połączeniu z winorelbina lub taksanem. W celu podjęcia ostatecznej decyzji należy omówić z pacjentem różnice w toksyczności między ww. schematami. Inne schematy CTH mogą być podawane z trastuzumabem, ale nie są one dobrze przebadane i nie są preferowane (poziom dowodów naukowych 1A, głosowało za: 88%).</p> <p>W przypadku dalszych linii leczenia trastuzumab może być stosowany z kilkoma chemioterapeutykami, włączając w to winorelbina (jeśli nie była stosowana w pierwszej linii), taksany (jeśli nie były stosowane w pierwszej linii), kapecytabinę, erybulinę, liposomalne antracykliny, platynę, gemcytabinę, cyklofosfamid + metotrekast. Decyzja o podjęciu leczenia powinna być zindywidualizowana i z wzięciem pod uwagę różnych profili toksyczności, wcześniejszej ekspozycji na lek, preferencji pacjenta, dostępności leczenia w danym kraju (poziom dowodów naukowych 2A, głosowało za: 91%).</p> <p>Schematy CTH do połączenia z podwójną blokadą trastuzumabu + pertuzumabu to docetaksel [1A] lub paklitaksel [1B]. Możliwe są również winorelbina [2A], nabpaclitaxel [2B] i kapecytabina [2A] (głosowało za: 86%).</p>

<p>NCCN 2019 (USA) Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie systemowe nawrotu lub stadium IV raka piersi</u> <u>ER- i/lub PR-; HER2+:</u> Chemioterapia w połączeniu z terapią anti-HER2: pertuzumab + trastuzumab + taksan (preferowany) lub Ado-trastuzumab emtanzyny (T-DM1) lub trastuzumab + chemioterapia lub inne leczenie anti-HER2.</p> <p><u>ER+ i/lub PR+; HER2+:</u> Chemioterapia w połączeniu z terapią anti-HER2: pertuzumab + trastuzumab + taksan (preferowany) lub Ado-trastuzumab emtanzyny (T-DM1) lub trastuzumab + chemioterapia lub hormonoterapia ± leczenie anti-HER2 lub inne leczenie anti-HER2.</p> <p>Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji lub toksyczności. W przypadku wystąpienia progresji należy rozważyć następną linię chemioterapii skojarzoną z leczeniem anti-HER2.</p> <p><u>Rodzaje terapii nawracającego lub przerzutowego raka piersi HER2+:</u> Preferowane schematy: Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel (kategoria 1) Pertuzumab + trastuzumab + paklitaksel Inne rekomendowane schematy: Ado-trastuzumab emtanzyny (T-DM1) Trastuzumab + paklitaksel ± karboplatyna Trastuzumab + docetaksel Trastuzumab + winorebina Trastuzumab + kapecytabina Lapatynib + kapecytabina Trastuzumab + lapatynib (bez cytotoksycznej terapii) Trastuzumab + inne schematy</p> <p><u>Specjalne sytuacje dot. raka piersi u mężczyzn</u> Niewiele badań klinicznych jest specyficznie nakierowanych na raka piersi u mężczyzn. Jednakże rekomendacje dotyczące leczenia raka piersi u mężczyzn są ekstrapolowane na podstawie wyników z badań klinicznych nakierowanych na raka piersi u kobiet. Ogólnie leczenie raka piersi u mężczyzn jest podobne do leczenia kobiet z następującymi uwagami istotnymi względem mężczyzn odnośnie jedynie terapii w zaawansowanym stadium choroby: Leczenie zaawansowanego raka piersi u mężczyzn jest podobne jak w przypadku kobiet, jednakże preferuje się przy stosowaniu inhibitorów białek białek aromatazy jednoczesne stosowanie analogów gonadoliberyny. Dostępne dane sugerują, że zastosowanie fulwestrantu u mężczyzn ma podobną skuteczność jak u kobiet. Nowsze cząsteczki jak inhibitory kinazy 4/6 i inhibitory mTOR nie były dotąd oceniane u mężczyzn, ale wg autorów wytycznych rozsądne jest rekomendowanie ich na podstawie wyników w populacji kobiet z zaawansowanym nowotworem piersi. Wskazania do stosowania i rekomendacje dotyczące chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi u mężczyzn i kobiet są tożsame.</p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej. Kategoria dowodów: 1: W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A: W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>
--	---

ESMO – European Society for Medical Oncology, **NCCN** –National Comprehensive Cancer Network, **PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

*Poziomy dowodów: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopień rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane

Wszystkie wytyczne (PTOK 2018, ESMO 2018, NCCN 2019) wymieniają T-DM1, jako jedną z opcji leczenia, we wnioskowanej populacji. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie wyszczególnia oddzielnych zaleceń leczenia zaawansowanego raka piersi u mężczyzn. Wytyczne PTOK 2018 oraz NCCN 2019 opisują specyficzne sytuacje w populacji mężczyzn, jednak nie dotyczą one bezpośrednio wnioskowanej populacji. Rekomendacje NCCN 2019 dodatkowo zaznaczają, że ze względu na brak badań klinicznych nakierowanych na populację mężczyzn, wyniki z ogólnych badań klinicznych przeprowadzonych głównie na kobietach, ekstrapoluje się na mężczyzn.

Wytyczne PTOK 2018 w kolejnych liniach leczenia nawrotowego lub zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi rekomendują następujące schematy: paklitaksel + trastuzumab; docetaksel + trastuzumab; winorebina

+ trastuzumab; kapecytabina + trastuzumab; trastuzumab-emtansyna; lapatynib + kapecytabina; lapatynib + trastuzumab. W rekomendacji ESMO 2018 T-DM1 jest zalecaną opcją po niepowodzeniu I linii trastuzumabem wykazano wyższą skuteczność w porównaniu z innymi terapiami anty-HER2 stosowanymi w II linii leczenia (tj. lapatynib i kapecytabina) oraz w dalszych liniach (leczenie systemowe z wyboru lekarza). Według ESMO 2018 stosowanie TDM-1 powinno być preferowane u pacjentów, u których nastąpiła progresja w trakcie przynajmniej jednej linii leczenia terapii opartej na trastuzumabie, gdyż w takim wypadku występują korzyści w przeżyciu całkowitym pacjentów. Niemniej jednak brak jest obecnie danych dotyczących stosowania TDM-1 po terapii skojarzonej trastuzumabem i pertuzumabem. W rekomendacji NCCN 2019 pośród chemioterapii stosowanej w połączeniu z terapią anty-HER2 u pacjentów; HER2+ wymieniono: pertuzumab + trastuzumab + taksan (preferowany) lub T-DM1 lub trastuzumab + chemioterapia lub inne leczenie anty-HER2. W przypadku wystąpienia progresji według Towarzystwa należy rozważyć następną linię chemioterapii skojarzoną z leczeniem anty-HER2.

Zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję Prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego: obecnie stosowane są następujące technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu:

„W przypadku chorych z rozpoznaniem uogólnionego (w tym – przerzuty w kościach i ośrodkowym układzie nerwowym) raka piersi z cechą HER2/+/- możliwe jest obecnie stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią lub lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną w przypadku niepowodzenia wcześniejszego stosowania trastuzumabu. Wymienione metody leczenia są dostępne w ramach lekowego programu i dotyczą chorych niezależnie od płci. W przypadku progresji po wcześniejszym stosowaniu leczenia z udziałem trastuzumabu postępowanie polega na stosowaniu chemioterapii (np. antracykliny z cyklofosfamidem).”

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem na podstawie wytycznych klinicznych i opinii eksperta nie zidentyfikowano komparatora do produktu leczniczego Kadcyla.

Produkt leczniczy Kadcyla zgodnie z ChPL jest wskazany do stosowania w monoterapii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie. Pacjenci:

- 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.

11. Piśmiennictwo

AWA Kadcyla	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 209/2018. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/209/AWA/209_AWA_OT.4331.40.2018_Kadcyla_trastuzumab_emtanzyna_2019.01.04.pdf
Burris 2011	Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, Tan-Chiu E, Krop IE, Michaelson RA, Girish S, Amler L, Zheng M, Chu YW, Klencke B, O'Shaughnessy JA. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. <i>J Clin Oncol</i> 2011; 29(4):398-405.
ChPL Kadcyla	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kadcyla.
Dzimitrowicz 2016	Dzimitrowicz H, Berger M, Vargo C, Hood A, Abdelghany O, Raghavendra AS, Tripathy D, Valero V, Hatzis C, Pusztai L, Murthy R. T-DM1 Activity in Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancers That Received Prior Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab. <i>J Clin Oncol</i> 2016; 34(29):3511-35
EPAR Kadcyla	https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kadcyla-epar-summary-public_pl.pdf
Fabi 2017	Fabi A, De Laurentis M, Caruso M, Valle E, Moscetti L, Santini D, Cannita K, Carboogni L, Ciccarese M, Rossello R, Arpino G, Leonardi V, Montemurro F, Verde N, Generali D, Zambelli A, Scandurra G, Russillo M, Paris I, D'Ottavio AM, Filippelli G, Giampaglia M, Stani S, Fabbri A, Alesini D, Cianniello D, Giannarelli D, Cognetti F. Efficacy and safety of T-DM1 in the 'common-practice' of HER2+ advanced breast cancer setting: a multicenter study. <i>Oncotarget</i> 2017; 8(38):64481-64489
Gupta 2013	Gupta M, Wang B, Carrothers TJ, LoRusso PM, Chu Y-W, Shih T, Loecke D, Joshi A, Saad O, Yi J-H, Girish S. Effects of trastuzumab emtansine (T-DM1) on Q _t interval and safety of pertuzumab plus T-DM1 in patients with previously treated human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. <i>Clin Pharmacol Drug Dev</i> 2013; 2(1):11-24.
Jacot 2016	Jacot W, Pons E, Frenel J-S, Guiu S, Levy C, Heudel PE, Bachelot T, D'Hondt V, Darlix A, Firmin N, Romieu G, Thezenas S, Dalenc F. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2016;157(2):307-318. doi:10.1007/s10549-016-3828-6.
Krop 2012	Krop IE, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G, Guardino E, Lu M, Zheng M, Girish S, Amler L, Winer EP, Rugo HS. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. <i>J Clin Oncol</i> 2012; 30(26):3234-3241.
Krop 2014	Krop IE, Kim SB, Gonzales-Martin A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomized, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2014;15:689-699.
Krop 2017	Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, Hoersch S, Smitt M, Wildiers H. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Jun;18(6):743-754.
Ma 2016	Ma B, Ma Q, Wang H, Zhang H, Zhang H, Wang X. Clinical efficacy and safety of T-DM1 for patients with HER2-positive breast cancer. <i>Onco Targets Ther</i> 2016; 9:959-976
Moelans 2019	Moelans, Cathy B., et al. "The molecular genetic make-up of male breast cancer." <i>Endocrine-related cancer</i> 26.10 (2019): 779-794.
Okines 2017	Okines A, Irfan T, Khabra K, Smith I, O'Brien M, Parton M, Noble J, Stanway S, Somaiah N, Ring A, Johnston S, Turner N. Development and responses of brain metastases during treatment with trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2 positive advanced breast cancer: A single institution experience. <i>Breast J</i> 2017
Shen 2016	Shen K, Ma X, Zhu C, Wu X, Jia H. Safety and Efficacy of Trastuzumab Emtansine in Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: a Meta-analysis. <i>Sci Rep</i> 2016; 6:23262
Vici 2017	Vici P, Pizzuti L, Michelotti A, Sperduti I, Natoli C, Mentuccia L, Di Lauro L, Sergi D, Marchetti P, Santini D, Magnolfi E, Iezzi L, Moscetti L, Fabbri A, Cassano A, Grassadonia A, Omarini C, Piacentini F, Botticelli A, Bertolini I, Scinto AF, Zampa G, Mauri M, D'Onofrio L, Sini V, Barba M, Maugeri-Sacca M, Rossi E, Landucci E, Tomao S, Aberti AM, Giotta F, Ficorella C, Adamo V, Russo A, Lorusso V, Cannita K, Barni S, Laudadio L, Greco F, Garrone O, Della Giulia M, Marolla P, Sanguineti G, Di Cocco B, Ciliberto G, De Maria R, Gamucci T. A retrospective multicentric observational study of trastuzumab emtansine in HER2 positive metastatic breast cancer: a real-world experience. <i>Oncotarget</i> 2017; 8(34):56921-56931
Yan 2017	Yan H, Yu K, Zhang K, Liu L, Li Y. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): a meta-analysis of randomized controlled trial. <i>Oncotarget</i> 2017; 8:102458-102467.
Yardley 2015	Yardley DA, Krop IE, LoRusso PM, Mayer M, Barnett B, Yoo B, Perez EA. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients With HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with chemotherapy and 2 or more HER2-targeted agents: Results from the T-PAS expanded access study. <i>Cancer J</i> 2015; 21(5):357-364
Yu 2015	Yu Q, Zhu Z, Liu Y, Zhang J, Li K. Efficacy and safety of HER2-targeted agents for breast cancer with HER2-overexpression: A network meta-analysis. <i>PLoS ONE</i> 2015; 10(5)
Rekomendacje	
ESMO 2018	Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 4rd ESO-ESMO international guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). <i>Annals of Oncology</i> 29: 1634-1657.
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer version 3.2019-September 6, 2019
PTOK 2018	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 2018; 14 (Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego – Rak piersi)

12. Załączniki

Zal. 1 AWA nr OT.4331.40.2018 – Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”, Analiza Weryfikacyjna Agencji nr OT.4331.40.2018, Warszawa, 04.01.2019

12.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 16.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	12002
2	Neoplasm*	74529
3	Tumor*	66932
4	Cancer*	177222
5	Carcinoma*	41176
6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	213112
7	Breast	47071
8	Mammary	1438
9	#7 OR #8	47782
10	#6 AND #9	37663
11	#1 OR #10	37663
12	Kadcyla	14
13	trastuzumab emtansine	213
14	ado-trastuzumab emtansine	52
15	trastuzumab-DM1 conjugate	1
16	trastuzumab-DM1	1
17	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	213
18	#11 AND #17	196
19	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	4846
20	Metastas*	25089
21	#19 OR #20	25250
22	Bone*	58658
23	Bony	1709
24	#22 OR #23	59395
25	#21 AND #24	4462
26	#11 AND #25	1436
27	#26 AND #17	5

Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 16.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	(((((((Kadcyla[Title/Abstract]) OR trastuzumab emtansine[Title/Abstract]) OR trastuzumab-DM1 conjugate[Title/Abstract]) OR trastuzumab-DM1[Title/Abstract]) OR huN901-DM1[Title/Abstract]) OR "ado-trastuzumab emtansine" [Supplementary Concept])) AND (((((((Breast[Title/Abstract]) OR Mammary[Title/Abstract])) AND (((((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR Tumor*[Title/Abstract]) OR Cancer*[Title/Abstract]) OR Carcinoma*[Title/Abstract])) OR "Breast Neoplasms"[Mesh])) AND (((bony) OR bone*)) AND (((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR Metastases[Title/Abstract]) OR Metastasis[Title/Abstract]))))	7

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 17.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	Kadcyla.ab.	132
2	trastuzumab emtansine.ab.	744

3	trastuzumab emtansine/	2419
4	trastuzumab-DM1.ab.	103
5	"t dm 1".ab.	7
6	"t dm1".ab.	909
7	"tmab mcc dm1".ab.	4
8	"trastuzumab dm1".ab.	103
9	huN901-DM1.ab.	7
10	"ado trastuzumab emtansine".ab.	228
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	2625
12	breast.ab.	474318
13	mammary.ab.	62011
14	mamma.ab.	445
15	12 or 13 or 14	510450
16	neoplasm*.ab.	139583
17	tumor*.ab.	1623945
18	cancer*.ab.	2025392
19	carcinoma*.ab.	659451
20	neoplasia.ab.	59264
21	"neoplastic disease**"	8114
22	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	3154993
23	15 and 22	424676
24	breast tumor/	68421
25	23 or 24	449412
26	11 and 25	1367
27	bony.ab.	43608
28	bone*.ab.	777557
29	27 or 28	802330
30	metastasis/	246223
31	dissemination*.ab.	67042
32	spread*.ab.	225608
33	disseminated.ab.	58509
34	metastases.ab.	192994
35	metastasic.ab.	556
36	secondary.ab.	788061
37	migration*.ab.	281075
38	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37	1686970
39	29 and 38	108947
40	26 and 39	26