



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Perjeta (pertuzumab)
we wskazaniu:
rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9) – VII linia leczenia

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.34.2020

Data ukończenia: 29.04.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche Registration GmbH) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BRCA	Gen warunkujący raka piersi
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
CBR	Wskaźnik korzyści klinicznej
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee on Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności
CR	Pełna odpowiedź
CTH	Chemioterapia
DLT	Toksyczność wymagająca zmniejszenia dawki
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ER	Receptor estrogenowy
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. Food and Drug Administration)
HER	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu
HR	Ryzyko względne (ang. hazard ratio)
HTH	Terapia hormonalna
HTZ	Hormonalna terapia zastępcza
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LABC	Miejscowo zaawansowany rak piersi
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499)
LVEF	Fracja wyrzutowa lewej komory
MBC	Przerzutowy rak piersi
MTD	Maksymalna tolerowana dawka
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
ORR	Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. overall response rate)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PgR	Receptor progesteronowy (ang. progesteron receptor)
PI3K	Kinaza 3-fosfoinozytolowa
PR	Częściowa odpowiedź

PTGIN	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
SD	Stabilna choroba
T-DM1	Trastuzumab emtanzyna
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	12
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	13
3.1. Przegląd Agencji	13
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	13
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	15
3.2. Dodatkowe informacje.....	21
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	23
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	24
6. Konkurencyjność cenowa	28
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	29
8. Piśmiennictwo	30
9. Załączniki.....	31
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	31

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 04.04.2020 r., znak PLD.4530.825.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 07.04.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 420 mg we wskazaniu: rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9) – VII linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- *dotychczasowe leczenie: 4x AC, trastuzumab, tamoksifen, lapatynib + kapecytabina, Faslodex (fulwestrant), paklitaksel, trastuzumab emtanzyny;*
- *od 09.2019 pacjentka leczona schematem: docetaksel + trastuzumab + pertuzumab (finansowane przez fundację) z częściową regresją zmian w OUN.*

Problem zdrowotny

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Kod C50.9, iż jest to nieokreślony nowotwór złośliwy sutka.

Polska należy do krajów Europy Środkowo-Wschodniej o średniej zapadalności na raka piersi, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań we wszystkich grupach wiekowych kobiet. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce (PTOK 2014).

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

Efektywność kliniczna i praktyczna

Ricciardi 2017 (abstrakt konferencyjny) – *pertuzumab + trastuzumab + docetaksel*

Oceniono 35 pacjentów z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi. Okres obserwacji (follow-up) wynosił 55,6 miesięcy (zakres: 6-170). Pacjenci otrzymali 6 cykli leczenia (zakres: 2-10). Mediana PFS wynosiła 12 mies. (95% CI: 2-38). Mediana OS wynosiła 15,2 miesięcy (95% CI: 2-36). 14,3% pacjentów miało odpowiedź całkowitą (CR), 60% odpowiedź częściową (PR), a 25,7% chorobę stabilną. Poziom LVEF na początku badania (*baseline LVEF*) wynosił 65%, a na końcu badania 61%.

Araki 2017 – *pertuzumab + trastuzumab + eribulina*

Oceniono 23 pacjentów. Żaden z pacjentów nie osiągnął CR, 8 pacjentów (34,8%) osiągnęło PR. ORR osiągnęło 34,8% pacjentów (n = 8; 95% CI: 16,4-57,3), DCR 95,7% pacjentów (n = 22; 95% CI: 78,1-99,9), a CBR 60,9% pacjentów (n = 14; 95% CI: 38,5-80,3). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 145 dni (zakres: 53-487), a mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 62,5 dni (zakres, 43-244).

30 pacjentów oceniono pod kątem PFS, w tym 7 pacjentów z nie mierzalnymi zmianami; mediana PFS wyniosła 42,6 tygodnia (95% CI: 19,9-51,9). Terapia eribuliną w połączeniu z pertuzumabem i trastuzumabem wykazywała wysoką aktywność kliniczną u pacjentów silnie leczonych wcześniej (mediana wcześniejszych schematów chemioterapii 3,5). Analiza w podgrupach wydzielonych ze względu na miejsca przerzutów i status receptora estrogenowego wykazała brak istotnie statystycznych różnic w PFS między podgrupami. Analiza porównawcza PFS przeprowadzona pomiędzy grupą pacjentów którzy leczonych uprzednio 3 lub mniej schematami chemioterapii i grupą pacjentów leczonych uprzednio 4 lub więcej schematami terapii wykazała brak znaczących statystycznie różnic, choć zaobserwowano tendencję do gorszego PFS u pacjentów z 4 lub więcej wcześniejszymi liniami leczenia (48,7 tygodnia vs 39,1 tygodnia). Otrzymane wyniki sugerują, że zastosowana terapii może być skuteczna pod względem wydłużenia PFS u niektórych uprzednio leczonych wieloma terapiami pacjentów.

Krop 2016 – *pertuzumab + trastuzumab + paklitaksel*

W fazie 1b 55 z 60 pacjentów miało mierzalną chorobę. ORR osiągnęło 54,5% (95% CI; 40,6-68,0), a CBR 66,7% (95% CI; 53,5-78,3). W fazie 2a 42 z 44 pacjentów miało mierzalną chorobę, a całkowity ORR osiągnęło 50,0% (34,6-65,4). ORR osiągnęło 47,6% (27,6-70,2) pacjentów, którzy nie otrzymywali pertuzumabu (grupa A), natomiast u pacjentów otrzymujących pertuzumab (grupa B) 52,4% (29,8-72,4). CBR w fazie 2a uzyskało 56,8%

(41,6-71,0) pacjentów. Wśród pacjentów, którzy nie otrzymywali pertuzumabu (grupa A) CBR osiągnęło 54,5% (32,7-74,0) pacjentów, w grupie otrzymującej (grupa B) 59,1% (38,3-79,3). Mediana czasu obserwacji w fazie 2a wyniosła 6,2 miesiąca. Mediana PFS dla pacjentów w grupie A wyniosła 7,4 miesiąca (95% CI: 5,9 - nie do oszacowania). Mediana PFS nie została osiągnięta w grupie B.

Czterdzieści jeden (68,3%) pacjentów w fazie 1b wycofało się z badania z powodu progresji choroby (n = 29), zdarzeń niepożądanych (n = 4), śmierci (n = 3), decyzji lekarza (n = 4) i decyzji pacjenta (n = 1). Dziewiętnastu (43,2%) pacjentów w fazie 2a przerwano z powodu progresji choroby (n = 11), zgonu związanego z chorobą postępującą (PD) (n = 2), AE (n = 2), decyzji pacjenta (n = 2), decyzji lekarza (n = 1) i innych (n = 1).

Wyniki bezpieczeństwa

Michalaki 2019 (abstrakt konferencyjny)

Oceniono 39 HER2-dodatnich pacjentów z MBC. Na początku badania (baseline) mediana frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) wynosiła > 55%. Mediana czasu trwania leczenia podwójnym blokiem HER2 wynosiła 9,0 miesięcy (zakres: 4–26 miesięcy; mediana czasu obserwacji: 14 miesięcy), przy czym 24% pacjentów otrzymało więcej niż 18 cykli. Nie stwierdzono ogólnej zmiany wymiarów lewej komory, frakcji wyrzutowej i prędkości skurczowej mięśnia sercowego. Zaobserwowano, natomiast, znaczące zmniejszenie naprężeń wzdłużnych i promieniowych oraz SR stwierdzone po 12 cyklach leczenia (naprężenia podłużne $-10,4\% \pm 1,7\%$ w porównaniu z wartością wyjściową $24 \pm 4,1\%$, $p = 0,002$; naprężenie promieniowe $27,6\% \pm 6,4\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej $47,7\% \pm 9,1\%$, $p < 0,001$). Zmiany w funkcji promieniowej pojawiły się wcześniej i były bardziej wyraźne niż w kierunku wzdłużnym.

Araki 2017

Wszyscy pacjenci zgłosili zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, jednakże były one na ogół umiarkowane. Działania niepożądane zgłosiło 30 pacjentów (100,0%). SAE wystąpiły u 2 pacjentów (6,6%), śmierć z nieznaną przyczyną oraz zapalenie mięśni kręgosłupa u pacjenta z zwężeniem kanału kręgowego w wywiadzie. Najczęstsze hematologiczne zdarzenia niepożądane to leukopenia u 93,3% pacjentów, neutropenia u 90,0%, niedokrwistość u 73,3% i limfocytopenia u 46,7%. Najczęstsze niehematologiczne zdarzenia niepożądane to wysypka w 80%, zapalenie błony śluzowej u 73,3%, erytrodyzestezja dłoniowo-płamista u 43,3%, łysienie w 40,0%, osłabienie / zmęczenie w 80,0% i neuropatia obwodowa w 63,3%. Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3/4 to neutropenia u 66,7%, leukopenia u 20,0%, limfocytopenia u 20,0% i neuropatia obwodowa u 10,0%.

Krop 2016

W obu fazach badań najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wszystkich stopni były neuropatia obwodowa (faza 1b, 90,0%; faza 2a, 90,9%) i zmęczenie (faza 1b: 85,0%; faza 2a: 79,5%). W fazie 1b u 80,0% (48/60) wystąpiła ≥ 1 AE stopnia ≥ 3 , najczęściej neuropatia obwodowa (23,3%), neutropenia (20,0%) i zmęczenie (18,3%). Spośród 44 pacjentów w fazie 2a, 77,3% doświadczyło ≥ 1 AE stopnia ≥ 3 , najczęściej neutropenii (25,0%), neuropatii obwodowej (18,2%) i trombocytopenii (15,9%). W kohorcie fazy 2a częstość występowania powszechnych zdarzeń niepożądanych wszystkich klas była zasadniczo podobna w grupie A i B. Jednakże częstość występowania zespołu suchego oka we wszystkich stopniach (27,3% vs 54,5%), łysienia (27,3% vs 50,0%), krwawienia z nosa (22,7% vs 50,0%), biegunki (18,2% vs 50,0%) i wysypki (13,6% vs 40,9%) były niższe wśród pacjentów otrzymujących T-DM1 + paklitaksel vs. T-DM1 + paklitaksel + pertuzumab.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W raporcie EMA wskazano, że korzyści z zastosowania pertuzumabu są uważane za klinicznie istotne i mają potwierdzenie w badaniu BO17929 (terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem stosowana w przerzutowym raku piersi wcześniej leczonym ≤ 3 schematami chemioterapii, z progresją choroby podczas ostatniej terapii zawierającej trastuzumab). Wyniki trwających badań klinicznych: PERSUE – 1 linia leczenia przerzutowego HER2-pozytywnego raka piersi oraz w PHEREXA – 2 linia leczenia przerzutowego HER2-pozytywnego raka piersi u pacjentów leczonych wcześniej trastuzumabem będą w stanie dostarczyć dodatkowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Perjeta.

Na podstawie badania CLEOPATRA stwierdzono, że ryzyko kardiotoksyczności może być niedoszacowane, jednakże zgodnie z raportem EMA, stosunek między korzyściami a ryzykiem wynikającym ze stosowania pertuzumabu w zarejestrowanym wskazaniu został uznany za korzystny.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Wszystkie wymienione w odnalezionych wytycznych interwencje (pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, trastuzumab emtanzyna, trastuzumab albo lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną) są aktualnie refundowane w Polsce. Należy także zaznaczyć, iż pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem jest refundowany w I linii leczenia u pacjentów, którzy w przeszłości z powodu uogólnionego raka piersi nie byli

leczeni chemioterapią lub terapią przeciw HER2 w ramach programu lekowego (PL). Ponadto PL wyklucza możliwość leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u pacjentów, u których stwierdzono obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym potwierdzonych wynikami badania obrazowego wykonanego w sytuacji wystąpienia klinicznych wskazań.

Pacjentka której dotyczy zlecenie otrzymała wszystkie możliwe do zastosowania w ramach programu lekowego, a także wymienione w wytycznych, terapie dla zaawansowanego raka piersi u pacjentów uprzednio leczonych, w związku z czym nie ma aktywnego komparatora w ocenianym wskazaniu.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii pertuzumabem wynosi: [REDAKTED] (brutto). Koszt ten jest [REDAKTED] na podstawie Obwieszczenia MZ (tj. 46,3 tys. PLN (brutto)).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące dawkowania leku.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

W opinii prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej) roczna liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię lekową (w sytuacji wyczerpania wszystkich możliwych do zastosowania dostępnych technologii) wyniesie: **0**.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 04.04.2020 r., znak PLD.4530.825.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 07.04.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 420 mg we wskazaniu: rozsiany rak piersi (ICD-10: C50.9) – VII linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- *dotychczasowe leczenie: 4x AC, trastuzumab, tamoksifen, lapatynib + kapecytabina, fulwestrant (Faslodex), paklitaksel, trastuzumab emtanzyny;*
- *Od 09.2019 pacjentka leczona schematem: docetaksel + trastuzumab + pertuzumab (finansowane przez fundację) z częściową regresją zmian w OUN.*

W Polsce w ramach programu lekowy B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” dla pacjentów z przerzutowym zaawansowanym rakiem piersi HER2+ dostępne są następujące terapie: trastuzumab, lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, trastuzumab emtanzyna. Pacjentka której dotyczy zlecenie otrzymała wszystkie powyższe terapie. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem jest dostępne jako leczenie I linii (dla osób uprzednio nie leczonych i bez przerzutów do OUN).

Niniejszy produkt leczniczy był oceniany w Agencji we wskazaniach:

- I linia leczenia systemowego raka piersi HER2 z przerzutami – w 2019 r. w ramach RDTL (BIP 221/2019¹),
- leczenie rozsianego raka piersi u pacjentów wcześniej leczonych antracyklinami – w 2019 r. w ramach RDTL (BIP 220/2019²),
- leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym – w 2019 r. w ramach RDTL (BIP 24/2019³),
- przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem – w 2017 r. w ramach programu lekowego (BIP 89/2017⁴),
- leczenie raka piersi u pacjentów z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi, jeśli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania – w 2015 r. w ramach programu lekowego (BIP 147/2015⁵),
- leczenie zaawansowanego raka piersi – w 2013 r. w ramach programu lekowego (BIP 334/2013⁶).

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Kod C50.9, iż jest to nieokreślony nowotwór złośliwy sutka.

Etiologia i patogeneza

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

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6317-221-2019-zlc>

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6315-220-2019-zlc>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5901-24-2019-zlc>

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5060-089-2017-zlc>

⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4210-147-2015-zlc>

⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=2009>

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

Epidemiologia

Polska należy do krajów Europy Środkowo-Wschodniej o średniej zapadalności na raka piersi, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań we wszystkich grupach wiekowych kobiet. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce (PTOK 2014).

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

Wraz ze wzrostem zapadalności odnotowuje się równocześnie spadek współczynnika śmiertelności w grupie wiekowej kobiet 20-49 lat oraz jego stabilizację w kolejnym przedziale wiekowym (50-69 lat). U kobiet w starszym wieku (> 70 lat) nadal obserwuje się wysoką umieralność z powodu raka piersi. Związane jest to ze zmianą struktury zaawansowania wykrywanych i rejestrowanych nowotworów piersi - częściej wykrywane są nowotwory we wczesnym stadium (Smaga 2014). W 2010 roku odnotowano w Polsce ogółem 5 226 zgonów z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności: 13,7/100 000). W roku 2012 współczynnik umieralności na raka piersi wśród kobiet w Polsce wyniósł - 14,1 (5 574 zgony), a w roku 2013 - 14,5 (5 816 zgonów), zaś w 2014 - 14,77 (5975 zgonów). W 2016 r. odnotowano 6 493 zgonów kobiet z powodu raka piersi, co stanowiło drugą przyczynę zgonu wśród kobiet (14,5% wszystkich zgonów wśród kobiet, standaryzowany współczynnik umieralności 14,9/100 000 – zbliżony od odnotowanego w 2014 roku).

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

Rokowanie

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

Do najważniejszych czynników klinicznych o znaczeniu rokowniczym (określenie ryzyka nawrotu lub zgonu) należą:

- wielkość guza;
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka;
- liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy;
- stan receptora estrogenowego – ER (ang. estrogen receptor) i progesteronowego – PgR (ang. progesteron receptor);
- naciekanie okolicy naczyń chłonnych i żylnych;
- stan receptora ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 – (ang. human epidermal receptor-2);
- stopień proliferacji na podstawie wskaźnika Ki-67.

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

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

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

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

Leczenie i cele leczenia systemowego w stadium uogólnienia

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

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

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

W Polsce w ramach programu lekowy B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” dla pacjentów z przerzutowym zaawansowanym rakiem piersi HER2+ dostępne są następujące terapie: trastuzumab, lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, trastuzumab emtanzyna. Pacjentka której dotyczy zlecenie otrzymała wszystkie powyższe terapie. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem jest dostępne jako leczenie I linii (dla osób uprzednio nie leczonych i bez przerzutów do OUN).

Źródła: De Placido 2018, Baselga 2012, Janik-Papis 2010, KRN 2016, PTOK 2014, Szczeklik 2018, Szewczyk 2011

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję. Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego

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

Uzasadnienie przedstawione przez eksperta: *Wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem nowotworu złośliwego w stadium uogólnienia.*

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Perjeta]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 420 mg
Wnioskowane wskazanie	Rozsiany rak piersi (ICD-10: C50.9) – VII linia leczenia
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Rak piersi we wczesnym stadium</u></p> <p>Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy; leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy. <p><u>Rak piersi z przerzutami</u></p> <p>Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.</p>
Wnioskowane dawkowanie	420 mg co 3 tygodnie*
Droga podania	Do podania dożylnego po rozcieńczeniu
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 cykle leczenia – łącznie 9 tygodni
Określenie ilości wnioskowanego leku	4 fiołki
Określenie okresu wnioskowanej terapii	3 miesiące leczenia

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

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących ocenianej technologii w leczeniu rozsialego raka piersi u pacjentów wcześniej leczonych wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.04.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania:

Populacja: wcześniej leczeni HER2-dodatni pacjenci z rozsialegim rakiem piersi.

Interwencja: pertuzumab.

Komparator: bez ograniczeń.

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

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

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- **Ricciardi 2017** (abstrakt konferencyjny) – jednoramienne, wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie u pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymywali leczenie trastuzumabem, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.
- **Araki 2017** – jednoramienne, otwarte badanie II fazy u pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymywali taksany i trastuzumab, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii eribuliną w połączeniu z pertuzumabem i trastuzumabem.
- **Krop 2016** – otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy 1b / 2a mające na celu ocenę skuteczności leczenia skojarzonego T-DM1 + paklitaksel + pertuzumab u pacjentek z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub przerzutowym rakiem piersi.
- **Michalaki 2019** (abstrakt konferencyjny) – jednoramienne, otwarte badanie u wcześniej leczonych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, mające na celu ocenę przydatności wskaźników dysfunkcji lewej komory przy wczesnym wykrywaniu kardiotoksycznych skutków ubocznych leczenia podwójną blokadą HER2 u pacjentów leczonych pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Ricciardi 2017 (abstrakt konferencyjny)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Rodzaju badania:</u> jednoramienne, wielośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie przeprowadzone w 6 włoskich ośrodkach onkologicznych</p> <p><u>Cel:</u> ocena rzeczywistej skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej blokady HER2 (dual HER2 blockade) jako 1 linii u pacjentów leczonych uprzednio trastuzumabem stosowanym jako leczenie neo- lub adiuwantowe</p> <p><u>Interwencja:</u> pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 55,6 miesięcy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z HER2-dodatnim MBC</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak informacji</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> 35 pacjentów</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji (PFS) - przeżycie całkowite (OS). <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik odpowiedzi (<i>response rate</i>) - bezpieczeństwo układu sercowo-naczyniowego (<i>cardiac safety</i>).
<p>Araki 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eisai Co., Ltd.</p>	<p><u>Rodzaju badania:</u> jednoramienne, otwarte badanie II fazy u pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymywali taksany i trastuzumab. Badanie przeprowadzono w Cancer Institute Hospital of the Japanese Foundation for Cancer Research w Ariake, Japonia.</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii eribuliną w połączeniu z pertuzumabem i trastuzumabem. Oceniano także farmakokinetykę (PK) eribuliny w połączeniu z pertuzumabem i trastuzumabem.</p> <p><u>Interwencja:</u> eribulina 1,4 mg / m² dożylnie w dniach 1 i 8 każdego 21-dniowego cyklu, pertuzumab i trastuzumab w stałej dawce nasycającej 840 mg pertuzumabu, a następnie 420 mg co 3 tygodnie oraz dawkę nasycającą 8 mg / kg trastuzumabu, a następnie dawkę podtrzymującą 6 mg / kg co 3 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> leczenie było kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub do czasu wystąpienia toksycznych efektów, których nie można było skutecznie kontrolować.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -HER2-dodatni (potwierdzony przez immunohistochemię lub hybrydyzację fluorescencyjną in situ zgodnie z kryteriami zalecanymi przez wytyczne American Society of Clinical Oncology (ASCO) / College of American Pathologists (CAP) do zaawansowanego raka piersi; - wcześniejsze leczenie taksanami i trastuzumabem; - wiek > 20 lat; - frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) 50% (określona za pomocą echokardiografii); - Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) 0, 1 lub 2; - prawidłowa czynność nerek, szp ku kostnego i wątroby; - oczekiwana długość życia dłużej niż 12 tygodni. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - objawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; - aktywna choroba zakaźna; - istotne klinicznie zaburzenia sercowo-naczyniowe; - spadek LVEF do <50% <p><u>Liczba pacjentów</u> 30 pacjentów</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywność przeciwnowotworowa eribuliny w połączeniu z pertuzumabem i trastuzumabem, oceniona poprzez obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) przy użyciu kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) wersja 1.1. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji (PFS) - wskaźnik kontroli choroby (disease control rate, DCR⁷) - wskaźnik korzyści klinicznej (clinical benefit rate, CBR⁸) - bezpieczeństwo - ocena farmakokinetyki eribuliny.
<p>Krop 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><u>Rodzaju badania:</u> otwarte, wielośrodkowe badanie fazy 1b / 2a (TDM4652g / NCT00951665)</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności leczenia skojarzonego T-DM1 + paklitaksel + pertuzumabem u pacjentek z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym rakiem piersi (LABC) lub przerzutowym rakiem piersi (MBC).</p> <p><u>Interwencja:</u> T-DM1 + paklitaksel ± pertuzumab</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wieku ≥18 lat - status sprawności ECOG 0–2 - mierzalny lub możliwy do oceny status HER2-dodatnim - nieresekcyjny LABC lub MBC - frakcja wyrzutowa serca ≥50% - odpowiednia czynność hematologiczna i narządowa - oczekiwana długość życia ≥90 dni, oceniana przez badacza 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <p><i>Głównym celem fazy 1b było:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - określenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD), - identyfikacja toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki (DLT) - scharakteryzowanie bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki T-DM1 (podawany co 3 tygodnie i co

⁷ wskaźnik kontroli choroby (DCR) = CR (complete response) + PR (partial response) + SD (stable disease)⁸ wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) = CR + PR + SD ≥ 6 miesięcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Badanie przeprowadzono w 2 etapach 1b i 2a</p> <p>Etap 1b:</p> <p>1 podgrupa: dożylny T-DM1 co 3 tygodnie w dawkach 2,0, 2,4, 3,0 lub 3,6 mg / kg, + dożylny paklitaksel co tydzień w dawce 65 mg / m² lub 80 mg / m², N=26</p> <p>2 podgrupa: dożylny T-DM1 co 3 tygodnie w dawkach 2,0, 2,4, 3,0 lub 3,6 mg / kg, + dożylny paklitaksel co tydzień w dawce 65 mg / m² lub 80 mg / m² + dożylnie pertuzumab (dawka nasycająca 840 mg w 1. dniu cyklu 1, a następnie 420 mg co 3 tygodnie w kolejnych cyklach), N=10</p> <p>3 podgrupa: tygodniowo T-DM1 1,2, 1,6, 2,0 lub 2,4 mg / kg podawano w połączeniu z cotygodniowym paklitakselem 65 mg / m² lub 80 mg / m², N=21</p> <p>4 podgrupa: T-DM1 1,2, 1,6, 2,0 lub 2,4 mg / kg podawano w połączeniu z cotygodniowym paklitakselem 65 mg / m² lub 80 mg / m² + dożylnie pertuzumab (dawka nasycająca 840 mg w 1. dniu cyklu 1, a następnie 420 mg co 3 tygodnie w kolejnych cyklach), N=3</p> <p>Etap 2a – randomizacja 1:1</p> <p>Grupa A: T-DM1 3,6 mg / kg co 3 tygodnie + tygodniowo paklitaksel 80 mg / m²</p> <p>Grupa B T-DM1 3,6 mg / kg co trzeci tydzień + tygodniowo paklitaksel 80 mg / m² + pertuzumab</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> w obu fazach badań leczenie kontynuowano aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności</p>	<p>Pacjenci w fazie 1b byli wcześniej leczeni trastuzumabem w dowolnej linii, ale nie było to wymagane w fazie 2a.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie T-DM1 lub pertuzumabem; - ekspozycja na skumulowane dawki antracyklin doksorubicyny > 500 mg / m² (lub równoważne); - obwodowa neuropatia stopnia ≥ 2 (tylko faza 1b) lub neuropatia obwodowa dowolnego stopnia (tylko faza 2a); - historia klinicznie istotnej dysfunkcji serca; - przerzuty do mózgu, które nie były leczone, postępowały lub wymagały leczenia w celu opanowania objawów w ciągu 60 dni od leczenia badanego; <ul style="list-style-type: none"> - <21 dni od ostatniej terapii przeciwnowotworowej; - historia nietolerancji lub nadwrażliwości na trastuzumab lub paklitaksel i (lub) zdarzenia niepożądane związane z trastuzumabem lub paklitakselem, które spowodowały przerwanie leczenia. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Etap 1b – 60 pacjentów</p> <p>Etap 2a – 44 pacjentów</p>	<p>tydzień) + paklitaksel ± pertuzumab.</p> <p><u>Głównym celem fazy 2a było:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dalsze scharakteryzowanie bezpieczeństwa i możliwości stosowania T-DM1 + paklitaksel + pertuzumab - ocena odsetka pacjentów zdolnych do otrzymania 12 dawek T-DM1 + paklitaksel + pertuzumab. <p><u>Drugorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) - przeżycie wolne od progresji (PFS) - wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) - czas trwania odpowiedzi. <p><u>Eksploacyjne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena biomarkerów.
<p>Michalaki 2019 (abstrakt konferencyjny)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><u>Rodzaju badania:</u> jednoramienne badanie obserwacyjne</p> <p><u>Cel:</u> określenie czy czułe wskaźniki dysfunkcji lewej komory (LV) są przydatne przy wczesnym wykrywaniu kardiotoxycznych skutków ubocznych (side effects) podwójnej blokady HER2 jako pierwszej linii leczenia pacjentów wcześniejsz leczonych trastuzumabem w neo / adiuwancie</p> <p><u>Interwencja:</u> pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 14 miesięcy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z HER2-dodatnim MBC</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak informacji.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> 39 pacjentów</p>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - maksymalny skurczowy odcinek wzdłużny i promieniowy, odkształcenie i szybkość odkształcenia (SR, strain rate) - zmiana wymiarów lewej komory, frakcji wyrzutowej i prędkości skurczowej mięśnia sercowego.

PK – farmakokinetka, MBC – przerzutowy rak piersi (metastatic breast cancer), LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, LABC – miejscowo zaawansowany rak piersi, MTD – maksymalna tolerowana dawka

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

ANALIZA SKUTECZNOŚCI

Ricciardi 2017 (abstrakt konferencyjny)

Metodyka

Wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie przeprowadzone w 6 włoskich ośrodkach onkologicznych. Celem badania była ocena rzeczywistej skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej blokady HER2 (*dual HER2 blockade*) jako 1 linii u pacjentów leczonych uprzednio trastuzumabem stosowanym jako leczenie neo- lub adiuwantowe. Pierwszorzędowe punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowe punkty końcowe: wskaźnik odpowiedzi i ocena bezpieczeństwa układu sercowo-naczyniowego (*cardiac safety*). Krzywe PFS i OS oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Odpowiedź guza oceniono zgodnie z RECIST 1.1, a bezpieczeństwo – z CTCAE v4.0.

Wyniki

Oceniono 35 pacjentów z HER2-dodatnim MBC od listopada 2013 r. do grudnia 2016 r. Najczęstszymi miejscami przerzutów były: płuco (20%), węzły chłonne (14,3%) i wątroba (11,4%). Mediana wieku: 50 lat (zakres: 20-71), mediana ECOG PS: 0 (zakres: 0-1). Okres obserwacji (follow-up) wynosił 55,6 miesięcy (zakres: 6-170).

Pacjenci otrzymali 6 cykli leczenia (zakres: 2-10). Mediana PFS wynosiła 12 mies. (95% CI: 2-38). Mediana OS wynosiła 15,2 miesięcy (95% CI: 2-36). 14,3% pacjentów miało odpowiedź całkowitą (CR), 60% odpowiedź częściową (PR), a 25,7% chorobę stabilną. Poziom LVEF na początku badania (*baseline LVEF*) wynosił 65%, a na końcu badania 61%.

Wnioski autorów badania

Zdaniem autorów badania wstępne dane potwierdziły skuteczność i brak wzrostu toksyczności kardiologicznej skojarzenia pertuzumabu, trastuzumabu i docetakselu u pacjentów leczonych wcześniej trastuzumabem. Konieczna jest dłuższa obserwacja (w zakresie OS) w celu kompleksowej oceny aktywności przeciwnowotworowej podwójnej blokady HER2 u pacjentów leczonych wcześniej trastuzumabem.

Araki 2017

Metodyka

Między 24 stycznia 2014 r. a 30 czerwca 2015 r. włączono do badania 30 pacjentów (mediana wieku 58 lat); spośród nich 28 pacjentów (93,3%) miało pozytywne wyniki ECOG PS wynoszące 0 lub 1. Średni czas obserwacji wynosił 396 dni (zakres: 122-667). Badanie zakończyło się 28 grudnia 2015 r. Przerzuty do wątroby i płuc zgłaszano odpowiednio u 6 i 11 pacjentów. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni taksanami. Dwudziestu pacjentów (66,7%) otrzymało chemioterapię opartą na antracyklinach, a 3 pacjentów otrzymało eribulinę. Wcześniejsze leczenie anty-HER2 obejmowało trastuzumab u wszystkich pacjentów, pertuzumab u 11 pacjentów, lapatynib u 7 pacjentów i T-DM1 u 7 pacjentów.

Wyniki

Działanie przeciwnowotworowe

Oceniono 23 pacjentów. Żaden z pacjentów nie osiągnął CR, 8 pacjentów (34,8%) osiągnęło PR. ORR osiągnęło 34,8% pacjentów (n = 8; 95% CI: 16,4-57,3), wskaźnik kontroli choroby (DCR⁹) – 95,7% pacjentów (n = 22; 95% CI: 78,1-99,9), a wskaźnik korzyści klinicznej (CBR¹⁰) – 60,9% pacjentów (n = 14; 95% CI: 38,5-80,3). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 145 dni (zakres: 53-487), a mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 62,5 dni (zakres: 43-244).

⁹ wskaźnik kontroli choroby (DCR) = CR + PR + SD

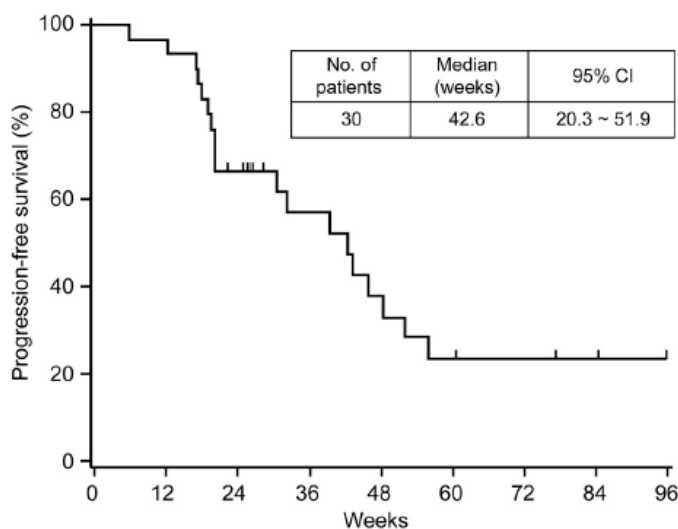
¹⁰ wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) = CR + PR + SD ≥ 6 miesięcy

Tabela 4. Skuteczność leczenia u pacjentów z mierzalną chorobą (n = 23)

	n (%)
Objective response rate	8 (34.8)
Complete response	0 (0.0)
Partial response	8 (34.8)
Stable disease < 6 months	8 (34.8)
Stable disease ≥ 6 months	6 (26.1)
Progressive disease	1 (4.4)
Not evaluable	7 (30.5)
Clinical benefit rate ^a	14 (60.9)
Disease control rate ^b	22 (95.7)

^a wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) = CR + PR + SD ≥ 6 miesięcy, ^b wskaźnik kontroli choroby (DCR) = CR + PR + SD

Trzydziestu pacjentów oceniono pod kątem PFS, w tym 7 pacjentów z nie mierzalnymi zmianami; mediana PFS wyniosła 42,6 tygodnia (95% CI: 19,9-51,9). Terapia eribuliną w połączeniu z pertuzumabem i trastuzumabem wykazywała wysoką aktywność kliniczną u pacjentów przeleczonych uprzednio wieloma terapiami (mediana wcześniejszych schematów chemioterapii 3,5). Analiza w podgrupach wydzielonych ze względu na miejsca przerzutów i status receptora estrogenowego wykazała brak istotnie statystycznych różnic w PFS między podgrupami. Analiza porównawcza PFS przeprowadzona pomiędzy grupą pacjentów leczonych uprzednio 3 lub mniej schematami chemioterapii i grupą pacjentów leczonych uprzednio 4 lub więcej schematami terapii wykazała brak znaczących statystycznie różnic, choć zaobserwowano tendencję do gorszego PFS u pacjentów z 4 lub więcej wcześniejszymi liniami leczenia (48,7 tygodnia vs 39,1 tygodnia). Otrzymane wyniki sugerują, że zastosowana terapia może być skuteczna pod względem wydłużenia PFS u niektórych pacjentów uprzednio leczonych wieloma terapiami.

**Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji choroby (PFS), CI-przedział ufności**

Wnioski autorów badania

Połączenie eribuliny z pertuzumabem i trastuzumabem w przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HER2-dodatnim wykazało korzystny efekt w postaci ORR i CBR oraz wydłużenia mediany PFS z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Eribulina w połączeniu z trastuzumabem i pertuzumabem może stanowić nową opcję leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HER2-dodatnim leczonych uprzednio wieloma terapiami.

Krop 2016

Metodyka

Sześćdziesięciu pacjentów włączono do fazy 1b (schemat 1: N = 26; schemat 2: N = 10; schemat 3: N = 21; schemat 4: N = 3), a 44 pacjentów losowo przydzielono do fazy 2a (grupa A: N = 22; grupa B: N = 22). Mediana wcześniejszych terapii ogólnoustrojowych u wszystkich pacjentów z obu etapów badań wyniosła 7,0 (zakres:

2-14), w tym u pacjentów włączonych do fazy 1b: 8,5 (zakres: 2-21), fazy 2a – w grupie A: 7,5 (zakres: 2-12), w grupie B: 6,5 (zakres: 3-14).

Wyniki

Maksymalna tolerowana dawka

Dodanie pertuzumabu do terapii składającej się z T-DM1 + paklitaksel nie wpływało na MTD.

Skuteczność

W fazie 1b 55 z 60 pacjentów miało mierzalną chorobę. ORR osiągnęło 54,5% (95% CI; 40,6-68,0), a CBR 66,7% (95% CI; 53,5-78,3). W fazie 2a 42 z 44 pacjentów miało mierzalną chorobę, a całkowity ORR osiągnęło 50,0% (34,6-65,4). ORR osiągnęło 47,6% (27,6-70,2) pacjentów, którzy nie otrzymywali pertuzumabu (grupa A), natomiast u pacjentów otrzymujących pertuzumab (grupa B) 52,4% (29,8-72,4). CBR w fazie 2a uzyskało 56,8% (41,6-71,0) pacjentów. Wśród pacjentów, którzy nie otrzymywali pertuzumabu (grupa A) CBR osiągnęło 54,5% (32,7-74,0) pacjentów, w grupie otrzymującej (grupa B) 59,1% (38,3-79,3). Mediana czasu obserwacji w fazie 2a wyniosła 6,2 miesiąca. Mediana PFS dla pacjentów w grupie A wyniosła 7,4 miesiąca (95% CI 5,9 - nie do oszacowania). Mediana PFS nie została osiągnięta w grupie B.

Tabela 5. Skuteczność leczenia

	Phase 1b	Phase 2a		All (N = 44)
	Total (N = 60)	Group A (n = 22)	Group B (n = 22)	
Best overall response, ^a n (%)				
Complete response	1 (2)	1 (4.8) ^b	1 (4.5)	2 (4.7) ^f
Partial response	34 (57)	13 (61.9) ^b	15 (68.2)	28 (65.1) ^f
Stable disease	22 (37)	6 (28.6) ^b	5 (22.7)	11 (25.6) ^f
Progressive disease	3 (5)	1 (4.8) ^b	1 (4.5)	2 (4.7) ^f
Clinical benefit rate ^d				
n (%)	40 (66.7)	12 (54.5)	13 (59.1)	25 (56.8)
95 % CI	53.5 – 78.3	32.7 – 74.0	38.3 – 79.3	41.6 – 71.0
No. of patients with measurable disease	n = 55	n = 21	n = 21	n = 42
Objective response rate ^e				
n (%)	30 (54.5)	10 (47.6)	11 (52.4)	21 (50.0)
95 % CI	40.6 – 68.0	27.6 – 70.2	29.8 – 72.4	34.6 – 65.4

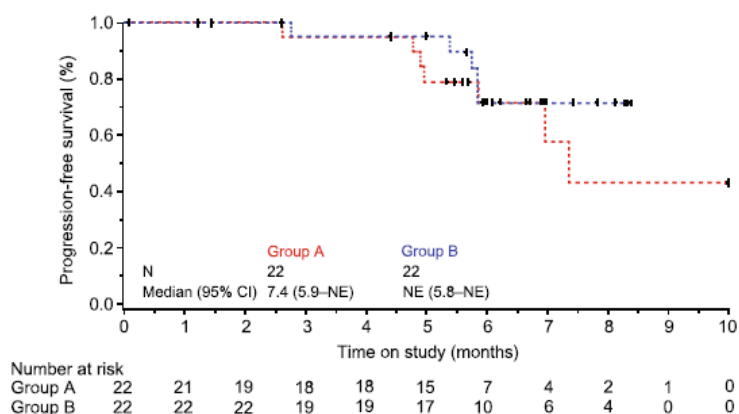
^a w dowolnym punkcie czasowym z odpowiedziami: pełna odpowiedź > częściowa odpowiedź > stabilna choroba > postępująca choroba,

^b 21 pacjentów z najlepszą odpowiedzią,

^c 43 pacjentów z najlepszą odpowiedzią,

^d włączając pacjentów z całkowitą odpowiedzią, częściową odpowiedzią lub stabilną chorobą trwającą co najmniej 6 miesięcy zgodnie z oceną badacza,

^e włączając tylko pacjentów z potwierdzoną całkowitą i częściową odpowiedzią i jest obliczana na podstawie pacjentów z mierzalną chorobą.



Rysunek 2. Przeżycie bez progresji choroby u pacjentów w fazie 2a

CI – przedział ufności CI, NE – nie do oszacowania (+ ocenzone z powodu wycofania się lub zapisania do badania przedłużającego)

Czterdzieści jeden (68,3%) pacjentów w fazie 1b wycofało się z badania z powodu progresji choroby (n = 29), zdarzeń niepożądanych (n = 4), śmierci (n = 3), decyzji lekarza (n = 4) i decyzji pacjenta (n = 1). Dziewiętnastu (43,2%) pacjentów w fazie 2a przerwano z powodu progresji choroby (n = 11), zgonu związanego z chorobą postępującą (PD) (n = 2), AE (n = 2), decyzji pacjenta (n = 2), decyzji lekarza (n = 1) i innych (n = 1).

Wnioski autorów badania

Uzyskane wyniki w postaci ORR 50,0% i CBR 56,8% sugerują, że skojarzenie T-DM1 z paklitaksellem i pertuzumabem stanowi potencjalną kolejną opcję leczenia. Jednakże u pacjentów przyjmujących ww. terapię częstość neuropatii obwodowej była wysoka i powodowała częste i wczesne odstawianie paklitakselu. Nie jest jasne, czy dodanie oddzielnie pertuzumabu bądź paklitakselu lub obu leków równocześnie zwiększa istotnie aktywność T-DM1 u pacjentów z wcześniej leczonym zaawansowanym rakiem piersi.

ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Michalaki 2019 (abstrakt konferencyjny)

Metodyka

Oceniono 39 HER2-dodatnich pacjentów z MBC (mediana wieku: 59,8 lat), którzy otrzymali wcześniej leczenie trastuzumabem. Echokardiografię konwencjonalną i TDI wykonano na początku badania (baseline), a następnie wykonywano co 4 cykle leczenia. Mierzono maksymalny skurczowy odcinek wzdłużny i promieniowy, odkształcenie i szybkość odkształcenia (SR, strain rate). Pacjentom podawano pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksellem.

Wyniki

Na początku badania (baseline) mediana frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) wynosiła > 55%. Mediana czasu trwania leczenia podwójnym blokiem HER2 wynosiła 9,0 miesięcy (zakres: 4–26 miesięcy; mediana czasu obserwacji: 14 miesięcy), przy czym 24% pacjentów otrzymało więcej niż 18 cykli. Nie stwierdzono ogólnej zmiany wymiarów lewej komory, frakcji wyrzutowej i prędkości skurczowej mięśnia sercowego. Zaobserwowano, natomiast, znaczące zmniejszenie naprężeń wzdłużnych i promieniowych oraz SR stwierdzone po 12 cyklach leczenia (naprężenia podłużne $-10,4\% \pm 1,7\%$ w porównaniu z wartością wyjściową $24 \pm 4,1\%$, $p = 0,002$; naprężenie promieniowe $27,6\% \pm 6,4\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej $47,7\% \pm 9,1\%$, $p < 0,001$). Zmiany w funkcji promieniowej pojawiły się wcześniej i były bardziej wyraźne niż w kierunku wzdłużnym.

Wnioski autorów badania

Kompleksowa ocena czynności serca za pomocą obrazowania metodą Dopplera tkankowego jest przydatna u pacjentów z MBC otrzymujących podwójną blokadę HER2 jako pierwszą linię leczenia po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem. Skuteczne monitorowanie pomaga kontrolować bezpieczeństwo układu sercowo-naczyniowego i zwiększa szansę na całkowite zakończenie terapii anty-HER2.

Araki 2017

AEs

Wszyscy pacjenci zgłosili zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, jednakże były one na ogół umiarkowane. Działania niepożądane zgłosiło 30 pacjentów (100,0%). SAE wystąpiły u 2 pacjentów (6,6%), śmierć z nieznaną przyczyną oraz zapalenie mięśni kręgosłupa u pacjenta z zwężeniem kanału kręgowego w wywiadzie. Najczęstsze hematologiczne zdarzenia niepożądane to leukopenia u 93,3% pacjentów, neutropenia u 90,0%, niedokrwistość u 73,3% i limfocytopenia u 46,7%. Najczęstsze niehematologiczne zdarzenia niepożądane to wysypka w 80%, zapalenie błony śluzowej u 73,3%, erytrodyzestezja dłoniowo-płamiasta u 43,3%, łysienie w 40,0%, osłabienie / zmęczenie w 80,0% i neuropatia obwodowa w 63,3%. Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3/4 to neutropenia (66,7%), leukopenia (20,0%), limfocytopenia (20,0%) i neuropatia obwodowa (10,0%).

Zdarzenia niepożądane związane z sercem

Dysfunkcje frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) dowolnego stopnia zgłaszano rzadziej niż inne zdarzenia niepożądane. Średnia wyjściowa LVEF wyniosła 67,28% (odchylenie standardowe: 5,48%; zakres: 55,0-80,8%). Na koniec badania średnia LVEF wyniosła 64,21% (odchylenie standardowe: 6,86%; zakres: 47,6-79,2%). U żadnego pacjenta nie zanotowano objawowej dysfunkcji serca. Jeden pacjent wykazał znacznie zmniejszony LVEF mniejszy niż 50% w stosunku do wartości wyjściowej 68,7% po przerwaniu leczenia z powodu infekcji górnych dróg oddechowych w cyklu 6. LVEF spadło do 42,5% na koniec badania i powróciło do 55,2% po 6 miesiącach obserwacji poza protokołem.

Tabela 6. Najczęstsze zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia i zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia

Category	All grades	Grade 3	Grade 4
Hematological, n (%)			
Leukopenia	28 (93.3)	5 (16.7)	1 (3.3)
Neutropenia	27 (90.0)	15 (50.0)	5 (16.7)
Febrile neutropenia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anemia	22 (73.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lymphocytopenia	14 (46.7)	6 (20.0)	0 (0.0)
Nonhematological, n (%)			
Pain			
Back pain	4 (13.3)	0 (0.0)	NA
Bone pain	1 (3.3)	0 (0.0)	NA
Pain in extremity	2 (6.7)	0 (0.0)	NA
Dermatology/Skin			
Alopecia	12 (40.0)	NA	NA
Palmar-plantar erythrodysesthesia	13 (43.3)	0 (0.0)	NA
Rash	24 (80.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary			
ALT increased	11 (36.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST increased	13 (43.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fulminant hepatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal			
Anorexia	24 (80.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Nausea	18 (60.0)	0 (0.0)	NA
Vomiting	7 (23.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	12 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhea	21 (70.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Mucosal inflammation	22 (73.3)	1 (3.3)	0 (0.0)
Musculoskeletal			
Arthralgia	5 (16.7)	0 (0.0)	NA
Myalgia	5 (16.7)	0 (0.0)	NA
Peripheral neuropathy	19 (63.3)	3 (10.0)	0 (0.0)
Constitutional symptoms			
Headache	3 (10.0)	0 (0.0)	NA
Asthenia/fatigue	24 (80.0)	0 (0.0)	NA
Pyrexia	12 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pulmonary			
Cough	1 (3.3)	0 (0.0)	NA
Dyspnea	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiovascular			
Hypertension	12 (40.0)	1 (3.3)	0 (0.0)

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; NA – nie dotyczy

Krop 2016

W obu fazach badań najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wszystkich stopni były neuropatia obwodowa (faza 1b: 90,0%; faza 2a: 90,9%) i zmęczenie (faza 1b: 85,0%; faza 2a: 79,5%). W fazie 1b u 80,0% (48/60) wystąpiło ≥ 1 AE stopnia ≥ 3 , najczęściej: neuropatia obwodowa (23,3%), neutropenia (20,0%) i zmęczenie (18,3%). Spośród 44 pacjentów (w fazie 2a) 77,3% doświadczyło ≥ 1 AE stopnia ≥ 3 , najczęściej neutropenii (25,0%), neuropatii obwodowej (18,2%) i trombocytopenii (15,9%). W kohorcie fazy 2a częstość występowania powszechnych zdarzeń niepożądanych wszystkich klas była zasadniczo podobna w grupie A i B. Jednakże częstość występowania zespołu suchego oka we wszystkich stopniach (27,3% vs 54,5%), łysienia (27,3% vs 50,0%), krwawienia z nosa (22,7% vs 50,0%), biegunki (18,2% vs 50,0%) i wysypki (13,6% vs. 40,9%) były niższe wśród pacjentów otrzymujących T-DM1 + paklitaksel vs. T-DM1 + paklitaksel + pertuzumab.

W fazie 1b 44 pacjentów (73,3%) przerwało leczenie paklitakselem z powodu działań niepożądanych, ale nadal stosowało pozostałe leki z terapii. Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia paklitakselem u > 1 pacjenta to: neuropatia obwodowa (n = 25), neutropenia (n = 4), zmęczenie (n = 3), trombocytopenia (n = 2), suchość oka (n = 2) i hipertransaminaminia (n = 2). W fazie 2a 26 pacjentów (59,1%) przerwało leczenie paklitakselem z powodu działań niepożądanych. Tylko neuropatia obwodowa (n = 15; zmęczenie, n = 2) doprowadziła do przerwania leczenia paklitakselem u > 1 niż pacjenta. Zanotowano pięć zgonów (faza 1b, n = 3; faza 2a, n = 2). Dwa zgony w fazie 1b (nagła śmierć i krwawkę podtwardówkową) uznano za związane z leczeniem, a trzeci (zapalenie płuc) jak i śmierć pacjenta w fazie 2a (progresja choroby) uznano za niezwiązany z leczeniem.

Tabela 7. Występowanie zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni (występujące u $\geq 20\%$) lub AEs 3–4 (występujące u $> 3\%$) w fazie 2a

Adverse event, n (%)	Grades 1 and 2		Grade 3		Grade 4		Total (N = 44)
	Group A (n = 22)	Group B (n = 22)	Group A (n = 22)	Group B (n = 22)	Group A (n = 22)	Group B (n = 22)	
Peripheral neuropathy	18 (81.8)	14 (63.6)	2 (9.1)	6 (27.3)	–	–	40 (90.9)
Fatigue	13 (59.1)	16 (72.7)	3 (13.6)	3 (13.6)	–	–	35 (79.5)
Nausea	9 (40.9)	9 (40.9)	1 (4.5)	1 (4.5)	–	–	20 (45.5)
Dry eye	6 (27.3)	11 (50.0)	–	1 (4.5)	–	–	18 (40.9)
Alopecia	6 (27.3)	11 (50.0)	–	–	–	–	17 (38.6)
Arthralgia	9 (40.9)	7 (31.8)	–	–	–	–	16 (36.4)
Epistaxis	5 (22.7)	11 (50.0)	–	–	–	–	16 (36.4)
Diarrhea	4 (18.2)	10 (45.5)	–	1 (4.5)	–	–	15 (34.1)
Thrombocytopenia	3 (13.6)	3 (13.6)	3 (14.6)	2 (9.1)	2 (9.1)	–	13 (29.5)
Decreased appetite	5 (22.7)	7 (31.8)	–	–	–	–	12 (27.3)
Neutropenia	1 (4.5)	–	5 (22.7)	3 (13.6)	2 (9.1)	1 (4.5)	12 (27.3)
Rash	2 (9.1)	9 (40.9)	1 (4.5)	–	–	–	12 (27.3)
Vision blurred	6 (27.3)	6 (27.3)	–	–	–	–	12 (27.3)
Myalgia	4 (18.2)	6 (27.3)	1 (4.5)	–	–	–	11 (25.0)
Dyspnea	3 (13.6)	7 (31.8)	–	–	–	–	10 (22.7)
Anemia	2 (9.1)	4 (18.2)	2 (9.1)	1 (4.5)	–	–	9 (20.5)
Constipation	4 (18.2)	4 (18.2)	1 (4.5)	–	–	–	9 (20.5)
Cough	4 (18.2)	5 (22.7)	–	–	–	–	9 (20.5)
Mucosal inflammation	1 (4.5)	4 (18.2)	1 (4.5)	1 (4.5)	–	–	7 (15.9)
Muscular weakness	1 (4.5)	–	–	2 (9.1)	–	–	3 (6.8)
Decreased hemoglobin	–	–	–	1 (4.5)	1 (4.5)	–	2 (4.5)

Ograniczenia włączonych badań:

1. Nie odnaleziono pełnotekstowych publikacji dotyczących zastosowania terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (skojarzenie wymienione w zleceniu MZ) u pacjentek uprzednio leczonych z przerzutami i zaawansowanym rakiem piersi. Publikacja Krop 2016 opisuje zastosowanie terapii pertuzumabem w połączeniu z trastuzumabem emtanzyna i paklitakselem, natomiast publikacja Araki 2017 opisuje leczenie pertuzumabem w połączeniu z trastuzumabem i eribuliną. Ze względu na to, że w publikacjach Krop 2016 i Araki 2017 zastosowano skojarzenie, w którym trzecim lekiem zamiast docetakselu jest odpowiednio paklitaksel i eribulina, należy z ostrożnością interpretować wyniki w odniesieniu do ocenianego skojarzenia (z wniosku załączonego do zlecenia MZ).
2. We wszystkich włączonych badaniach pacjenci byli wcześniej leczeni, pomiędzy badaniami różna jest jednak liczba wcześniejszych terapii: Ricciardi 2017 – pacjentki leczone wcześniej trastuzumabem (brak informacji o innych wcześniej podawanych terapiach), Araki 2017 – mediana wcześniejszych chemioterapii: 3,5 (zakres: 1-9), Krop 2016 – mediana wcześniejszych terapii ogólnoustrojowych: 7,0 (zakres 2–14).
3. Z badania Krop 2016 jak i Araki 2017 wyłączano pacjentów z przerzutami do OUN, podczas gdy zlecenie dotyczy pacjentki z przerzutami do mózgu.

3.2. Dodatkowe informacje**Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych**

W opinii prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej) „wartość pertuzumabu stosowanego w 7. linii leczenia nie jest znana”.

Informacje na podstawie ChPL

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

Do DN występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zapalenie nosogardła, gorączka neutropeniczna, neutropenia, leukopenia, anemia, zaburzenia układu immunologicznego (reakcja na wlew), zmniejszenie

apetytu, bezsenność, neuropatia obwodowa, bóle głowy, zaburzenia smaku, obwodowa neutropenia czuciowa, zawroty głowy, parestezje, zwiększone łzawienie oczu, uderzenia gorąca, kaszel, krwawienie z nosa, duszność, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, łysienie, wysypka, choroby paznokci, świąd, suchość skóry, ból mięśni, stawów, kończyn, zapalenie śluzówki, obrzęki obwodowe, gorączka, zmęczenie, astenia.

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

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

W ChPL Perjeta podano, że bezpieczeństwo produktu leczniczego Perjeta zostało ocenione w grupie ponad 6 000 pacjentów uczestniczących w badaniach fazy I, II i III prowadzonych z udziałem pacjentów chorych na różnego rodzaju nowotwory złośliwe i leczonych głównie produktem leczniczym Perjeta w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Badania te obejmowały badania rejestracyjne CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) i APHINITY (n=4804). Bezpieczeństwo produktu Perjeta było na ogół zgodne w tych badaniach, jakkolwiek częstość występowania oraz najczęstsze działania niepożądane leków różniły się w zależności od tego, czy produkt Perjeta podawano w monoterapii czy równocześnie z lekami przeciwnowotworowymi.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Nie odnaleziono komunikatów URPL, EMA, FDA.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W raporcie EMA¹¹ wskazano, że korzyści z zastosowania pertuzumabu są uważane za klinicznie istotne i mają potwierdzenie w badaniu BO17929 (terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem stosowana w przerzutowym raku piersi wcześniej leczonym \leq 3 schematami chemioterapii, z progresją choroby podczas ostatniej terapii zawierającej trastuzumab). Wyniki trwających badań klinicznych: PERSUE – 1 linia leczenia przerzutowego HER2-pozytywnego raka piersi oraz w PHEREXA – 2 linia leczenia przerzutowego HER2-pozytywnego raka piersi u pacjentów leczonych wcześniej trastuzumabem będą w stanie dostarczyć dodatkowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Perjeta.

Na podstawie badania CLEOPATRA stwierdzono, że ryzyko kardiotoxyczności może być niedoszacowane, jednakże zgodnie z raportem EMA, stosunek między korzyściami a ryzykiem wynikającym ze stosowania pertuzumabu w zarejestrowanym wskazaniu został uznany za korzystny.

Źródło: EMA Perjeta 2018

¹¹ CHMP extension of indication variation assessment report, 26.04.2018, EMA/CHMP/366182/2018.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/perjeta-h-c-002547-ii-0034-epar-assessment-report-variation_en.pdf

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polska Unia Onkologii (PUO);
- European Society for Medical Oncology (ESMO).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.04.2020 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich oraz europejskich odnoszących się do leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi HER2+ z przerzutami.

Najważniejsze informacje zawarte we wspomnianych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2019 Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu raka piersi</p> <ul style="list-style-type: none"> – Leczenie anti-HER2 należy rozpocząć w momencie rozpoznania uogólnienia raka piersi (I, A). – W I linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu (I, A). – W przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trastuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anti-HER2 w kolejnych liniach leczenia (II, B). – <u>W drugiej i kolejnych liniach leczenia najskuteczniejszym postępowaniem jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym — emtanzyną (T-DM1) (I, A).</u> – <u>W dalszych liniach leczenia można rozważyć stosowanie skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną (I, B) lub trastuzumabem (I, B).</u> – Z uwagi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami (II, B). – W trakcie leczenia trastuzumabem należy monitorować czynność serca (III, A). – U chorych z cechą ER+/HER2+ po zakończeniu ChT stosowanej w skojarzeniu z anti-HER2 należy kojarzyć leczenie anti-HER2 z HT (III, B). – <u>U chorych na HER2+ raka piersi z przerzutami do mózgu, u których nie doszło do progresji w ogniskach pozaczaszkowych, po leczeniu miejscowym należy rozważyć kontynuację leczenia anti-HER2 (III, C).</u> – <u>Jeśli przerzutom do mózgu towarzyszy równoczesna progresja pozaczaszkowa, po zastosowaniu leczenia miejscowego należy rozważyć kolejną linię systemowego leczenia (III, C).</u> <p><u>Schematy leczenia CHT stosowane w nawrotowym lub zaawansowanym HER2-dodatnim raku piersi</u></p> <p>Kolejne linie leczenia</p> <p>1) 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>2) 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>3) 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>4) 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</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																
	<p>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 T-DM1: 3,6 mg/kg dziennie, dzień 1. co 21 dni</p> <p>5) 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>6) 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</p> <p>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. Æ 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. schemat co 3 tygodnie; T2 — schemat: 4 mg/kg i.v. dzień 1. (dawka nasycająca) Æ 2 mg/kg i.v. dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 7 dni; DXL — docetaksel; PXL — paklitaksel; KAP — kapecytabina; T-DM1 — trastuzumab-emtanzyna; VRB — winorelbina</p> <table border="1" data-bbox="375 725 1449 1104"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="375 725 1449 763"><u>Jakość dowodów naukowych:</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="375 763 438 824">I</td> <td data-bbox="438 763 1449 824">Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</td> </tr> <tr> <td data-bbox="375 824 438 884">II</td> <td data-bbox="438 824 1449 884">Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="375 884 438 936">III</td> <td data-bbox="438 884 1449 936">Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="375 936 1449 974"><u>Kategorie rekomendacji:</u></th> </tr> <tr> <td data-bbox="375 974 438 1019">A</td> <td data-bbox="438 974 1449 1019">Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</td> </tr> <tr> <td data-bbox="375 1019 438 1064">B</td> <td data-bbox="438 1019 1449 1064">Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</td> </tr> <tr> <td data-bbox="375 1064 438 1104">C</td> <td data-bbox="438 1064 1449 1104">Wskazania określone indywidualnie</td> </tr> </tbody> </table>	<u>Jakość dowodów naukowych:</u>		I	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją	II	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)	III	Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych	<u>Kategorie rekomendacji:</u>		A	Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce	B	Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce	C	Wskazania określone indywidualnie
<u>Jakość dowodów naukowych:</u>																	
I	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją																
II	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)																
III	Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych																
<u>Kategorie rekomendacji:</u>																	
A	Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce																
B	Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce																
C	Wskazania określone indywidualnie																
<p>ESMO 2018 (europejskie) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z zaawansowanym (tj. w III lub IV stopniu wg VIII edycji klasyfikacji AJCC) rakiem piersi</p> <p><u>Zalecenia terapeutyczne dla pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia anti-HER2 powinna być zaoferowana wcześniej (jako terapia pierwszej linii) wszystkim pacjentom z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, z wyjątkiem przypadków przeciwwskazania do stosowania takiej terapii (1/A, konsensus 98%); • pacjenci, którzy otrzymali dowolny typ terapii anti-HER2 w ramach (neo)adjuwantu nie powinni być wykluczani z badań klinicznych dotyczących zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego. Pacjenci ci pozostają kandydatami do terapii anti-HER2; • w ramach terapii pierwszej linii, w przypadku pacjentów z HER2-dodatnim, zaawansowanym rakiem piersi leczonych wcześniej trastuzumabem w adiuwancie, gdy przeżycie bez objawów choroby (DFI, ang. disease free interval) wynosiło >12 mies. lub nieleczonych wcześniej trastuzumabem zaleca się chemioterapię w skojarzeniu z trastuzumabem nad skojarzeniem chemioterapii z lapatynibem ze względu na lepsze wyniki w zakresie PFS i OS (1/A, konsensus 95%); • standardową terapią I linii u pacjentów wcześniej nieleczonych terapią anti-HER2 jest skojarzenie chemioterapii z trastuzumabem i pertuzumabem, ponieważ wykazano przewagę tej terapii nad skojarzeniem chemioterapii z trastuzumabem w zakresie OS w tej populacji (1/A, konsensus 86%); • u pacjentów wcześniej leczonych (w (neo)adjuwancie lekiem anti HER-2) ważną opcją w pierwszej linii leczenia jest chemioterapia w skojarzeniu trastuzumabem i pertuzumabem. Niewielu (88) takich pacjentów było leczonych w badaniu CLEOPATRA i wszyscy z czasem od ostatniej dawki trastuzumabu >12 miesięcy (1/A, konsensus 76%); • w przypadku, gdy pertuzumab nie jest stosowany, schematy pierwszej linii w HER2-dodatnim zaawansowanym raku piersi obejmują trastuzumab w skojarzeniu z winorelbina lub taksanem. Inne leki cytostatyczne mogą być stosowane w połączeniu z trastuzumabem ale nie są dobrze zbadane i nie są preferowane (1/A, konsensus 88%); • jako chemioterapię do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem oraz pertuzumabem zaleca się docetaksel (1/A) oraz paklitaksel (1/B). Możliwe jest również dodanie winorelbiny (1/A), nab-paklitakselu (1/B) oraz kapecytabiny (1/A) (konsensus 86%); • po terapii pierwszego rzutu z zastosowaniem trastuzumabu, leczenie z zastosowaniem T-DM1 było skuteczniejsze w porównaniu z innymi terapiami stosowanymi w drugiej linii (w porównaniu z lapatynibem + kapecytabiną i w porównaniu z leczeniem wybranym przez lekarza). Zastosowanie T-DM1 jest rekomendowane u pacjentów, którzy mieli progresję choroby po zastosowaniu co najmniej 1 linii leczenia opartej na trastuzumabie, ponieważ zapewnia on korzyść w postaci wydłużenia OS. Jednak nie ma danych dotyczących stosowania T-DM1 po leczeniu trastuzumabem + pertuzumab (1/A, konsensus 																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<p>88%);</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku progresji pomimo zastosowania terapii opartej na trastuzumabie, połączenie trastuzumabu z lapatynibem jest rekomendowaną opcją leczenia u niektórych pacjentów. Nie ma jednak danych na temat zastosowania tego połączenia w przypadku wystąpienia progresji po leczeniu z zastosowaniem pertuzumabu lub T-DM1 (I/B, konsensus 84%). w późniejszych liniach leczenia trastuzumab może być podawany z ChT, w tym między innymi winorelbina (jeśli nie była podawana w pierwszej linii), taksanami (jeśli nie były podawane w pierwszej linii), kapecytabiną, eribuliną, antracyklinami liposomowymi, platyną, gemcytabiną lub metronomicznym schematem CM. Decyzja o wyborze ChT powinna być zindywidualizowana i uwzględniać różne profile toksyczności, wcześniejsze leczenie, preferencje pacjentów i dostępność w poszczególnych krajach (II/A, konsensus 91%). ChT, którą można zastosować z połączeniu z trastuzumabem + pertuzumabem są: docetaksel [I / A] lub paklitaksel [I / B]. Możliwe są również winorelbina [II / A], nab-paklitaksel [II / B] i kapecytabina [II / A] (konsensus 86%). u pacjentów z HER2-dodatnich, u których wystąpiły przerzuty do mózgu w stabilnym stanie, nie należy zmieniać stosowanego leczenia (I/D, konsensus 95%). u pacjentów HER2-dodatnich z postępującymi przerzutami do mózgu jako dominującą przyczyną obciążenia chorobą, jeśli nie są dostępne dalsze odpowiednie opcje terapii miejscowej, zmiana w terapii ogólnoustrojowej jest rekomendowana, najlepiej w badaniach klinicznych (II/IA, konsensus 85%). 																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="371 786 1452 819"><i>Poziom dowodów naukowych:</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="371 819 435 909">I</td> <td data-bbox="435 819 1452 909"><i>Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 909 435 976">II</td> <td data-bbox="435 909 1452 976"><i>Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 976 435 1021">III</td> <td data-bbox="435 976 1452 1021"><i>Prospektywne kohortowe badania</i></td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="371 1021 1452 1055"><i>Kategorie rekomendacji:</i></th> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1055 435 1099">A</td> <td data-bbox="435 1055 1452 1099"><i>Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1099 435 1167">B</td> <td data-bbox="435 1099 1452 1167"><i>Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1167 435 1234">C</td> <td data-bbox="435 1167 1452 1234"><i>Niewystarczające dowody dot. skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1234 435 1270">D</td> <td data-bbox="435 1234 1452 1270"><i>Umiarkowane dowody o nieskuteczności lub niekorzystnym działaniu generalnie nie zalecany</i></td> </tr> </tbody> </table>	<i>Poziom dowodów naukowych:</i>		I	<i>Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i>	II	<i>Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością</i>	III	<i>Prospektywne kohortowe badania</i>	<i>Kategorie rekomendacji:</i>		A	<i>Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja</i>	B	<i>Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i>	C	<i>Niewystarczające dowody dot. skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie</i>	D	<i>Umiarkowane dowody o nieskuteczności lub niekorzystnym działaniu generalnie nie zalecany</i>
<i>Poziom dowodów naukowych:</i>																			
I	<i>Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i>																		
II	<i>Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością</i>																		
III	<i>Prospektywne kohortowe badania</i>																		
<i>Kategorie rekomendacji:</i>																			
A	<i>Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja</i>																		
B	<i>Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i>																		
C	<i>Niewystarczające dowody dot. skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie</i>																		
D	<i>Umiarkowane dowody o nieskuteczności lub niekorzystnym działaniu generalnie nie zalecany</i>																		

ESMO – European Society for Medical Oncology; **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, **T-DM1** – trastuzumab emtanzyna, **ChT** – chemioterapia

Wszystkie opisane wytyczne wskazują terapię skojarzoną pertuzumab, trastuzumab i chemioterapia jako terapię preferowaną w I linii leczenia przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego. Zalecaną chemioterapią jest docetaksel (preferowany) lub paklitaksel. Wszystkie opisane wytyczne wskazują na silną rekomendację i wysoką jakość dowodów dla powyższej terapii.

Jako terapie w kolejnych liniach leczenia najczęściej wymieniane są: trastuzumab z lekiem cytotoksycznym – emtanzyną (T-DM1), a także skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną lub trastuzumabem. Wytyczne ESMO 2018 wskazują, że zastosowanie T-DM1 jest rekomendowane u pacjentów, którzy mieli progresję choroby po zastosowaniu co najmniej 1 linii leczenia opartej na trastuzumabie, ponieważ zapewnia on korzyść w postaci wydłużenia OS. Ponadto zarówno wytyczne ESMO jak i PTOK podkreślają, że u pacjentów, u których wystąpiły przerzuty do mózgu, jednakże ich stan jest stabilny, nie należy zmieniać stosowanego leczenia.

W opinii prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej) „w sytuacji zastosowania 7 linii leczenia systemowego chore z przerzutami wielonarządowymi powinny mieć – przede wszystkim – zapewnioną możliwie najlepszą opiekę paliatywną z działaniami w celu opanowania lub zmniejszenia objawów choroby. Wniosek nie zawiera informacji na temat stosowania radioterapii paliatywnej (napromienianie okolic zmienionych przerzutowo w kościach i ośrodkowym układzie nerwowym), co powinno być wykorzystane”.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Wybór komparatorów został dokonany na podstawie wytycznych klinicznych przedstawionych powyżej.

Wszystkie wymienione w wytycznych interwencje (pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, trastuzumab emtanzyna, trastuzumab albo lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną) są aktualnie refundowane w Polsce. Należy także zaznaczyć, iż pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem jest refundowany w I linii leczenia u pacjentów, którzy w przeszłości z powodu uogólnionego raka piersi nie byli leczeni chemioterapią lub terapią przeciw HER2 w ramach programu lekowego (PL). Ponadto PL wyklucza możliwość leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u pacjentów, u których stwierdzono obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym potwierdzonych wynikami badania obrazowego wykonanego w sytuacji wystąpienia klinicznych wskazań.

Pacjentka, której dotyczy zlecenie otrzymała wszystkie możliwe do zastosowania w ramach programu lekowego, a także wymienione w wytycznych, terapie dla zaawansowanego raka piersi u pacjentów uprzednio leczonych, w związku z czym nie ma aktywnego komparatora w ocenianym wskazaniu. Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 9. Ceny i koszty produktu leczniczego Perjeta

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcznej terapii* [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^{A * ^}	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^{A ^}
według obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	11 566,80 PLN ^B	46 267,20 PLN (brutto) ^B

dawkowanie na podstawie zlecenia MZ

* zgodnie z treścią zlecenia **3-miesięczna terapia** obejmuje podanie **4 fiolek** leku

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%))

[^] wartości mogą się nie sumować ze względu na zaokrąglenia

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii pertuzumabem wynosi: ██████████ (brutto). Koszt ten jest ██████████ na podstawie Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące dawkowania leku.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

W opinii prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej) roczna liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię lekową (w sytuacji wyczerpania wszystkich możliwych do zastosowania dostępnych technologii) wyniesie: **0**.

Wyjaśnienie: „wartość pertuzumabu w 7. linii leczenia (w tym – między innymi – po wcześniejszym stosowaniu trastuzumabu, lapatynibu oraz ado-trastuzumabu) chorych na uogólnionego raka piersi nie jest znana. W dotychczasowych badaniach prospektywnych chore w/w nie uczestniczyły”.

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania (tj.: ██████████ brutto za 3 miesięczny okres terapii pertuzumabem).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, dawkowania czy czasu leczenia.

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

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Ricciardi 2017** Ricciardi G., Ficarella C., Iezzi L., Marchetti P., Pizzuti L., Prestifilippo A., Schifano S., Maimone S., Adamo V. Efficacy and safety of the combination of pertuzumab (P) plus trastuzumab (T) plus docetaxel (D) for HER-2 positive metastatic breast cancer (MBC) in pretreated patients (pts) with trastuzumab in the neo/adjuvant setting: a retrospective real-life study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 28 (Supplement 6) (pp vi41), 2017. Date of Publication: 01 Oct 2017.
- Michalaki 2019** Michalaki V., Kontis I., Koutroulis G., Karvouni E., Papadimitriou C. Early assessment of cardiovascular toxicity of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for HER-2 positive metastatic breastcancer (MBC) in pretreated patients with trastuzumab in the neo/adjuvant setting. *Breast. Conference: 16th St. Gallen International Breast Cancer Conference. Austria*. 44 (Supplement 1) (pp S60), 2019. Date of Publication: April 1 2018.
- Araki 2017** Araki K, Fukada I, Yanagi H et al. First report of eribulin in combination with pertuzumab and trastuzumab for advanced HER2-positive breast cancer. *Breast*. 2017 Oct;35:78-84.
- Krop 2016** Krop IE, Modi S, LoRusso PM et al. Phase 1b/2a study of trastuzumab emtansine (T-DM1), paclitaxel, and pertuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2016 Mar 15;18(1):34.

Rekomendacje kliniczne

- PTOK 2019** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf [22.04.2020]
- ESMO 2018** Cardoso F. et al., 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4), *Annals of Oncology* 29: 1634–1657, 2018. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34113-4/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34113-4/pdf) [22.04.2020]

Pozostałe publikacje

- ChPL Perjeta** Charakterystyka Produktu Leczniczego Perjeta (data ostatniej aktualizacji przez EMA lub URPL, 15.04.2019 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>
- EMA 2018** CHMP extension of indication variation assessment report, 26.04.2018, EMA/CHMP/366182/2018 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/perjeta-h-c-002547-ii-0034-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- De Placido 2018** De Placido S. et al., Human epidermal growth factor receptor 2 dual blockade with trastuzumab and pertuzumab in real life: Italian clinical practice versus the CLEOPATRA trial results, *The Breast* 38 (2018) 86-91.
- Baselga 2012** Baselga J. et al., Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer, *N Engl J Med*. 2012 January 12; 366(2): 109-119.
- Janik-Papis 2010** Janik-Papis K., Błasiak J. Molekularne wyznaczniki raka piersi. Inicjacja i promocja – część I, *Nowotwory Journal of Oncology* 2010 volume 60, Number 3, 236–247
- KRN 2016** Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl>
- PTOK 2014** Jassem J, Krzakowski M (red.), Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013: Rak piersi, aktualizacja na dzień: 03.12.2014
- Szczeklik 2018** Interna Szczeklika 2018, *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2018
- Szewczyk 2011** Szewczyk K. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi. W: Kornafel J (red.). *Rak Piersi*. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;5-13

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 22.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Breast Neoplasms"[Mesh]	289 059
#2	breast[Title/Abstract]	426 527
#3	Mammary[Title/Abstract]	71 694
#4	#2 OR #3	473 464
#5	Neoplasm*[Title/Abstract]	271 724
#6	Tumor*[Title/Abstract]	1 433 111
#7	Cancer*[Title/Abstract]	1 761 270
#8	Carcinoma*[Title/Abstract]	658 575
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	2 966 275
#10	#4 AND #9	368 064
#11	#10 OR #1	419 884
#12	advanced[Title/Abstract]	418 079
#13	metastatic[Title/Abstract]	222 566
#14	metasta*[Title/Abstract]	500 292
#15	#12 OR #13 OR #14	860 741
#16	"pertuzumab"[Supplementary Concept]	513
#17	pertuzumab[Title/Abstract]	923
#18	Omnitarg[Title/Abstract]	19
#19	Perjeta[Title/Abstract]	22
#20	RO4368451[Title/Abstract]	1
#21	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	1 030
#22	pretreated[Title/Abstract]	60 531
#23	salvage [Title/Abstract]	43 174
#24	"salvage therapy"[Mesh]	14 285
#25	#22 OR #23 OR #24	108 416
#26	#11 AND #15 AND #21 AND #25	17

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 22.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp pertuzumab/	4 675
#2	(pertuzumab OR Omnitarg OR Perjeta OR RO4368451).ab,kw,ti.	2 192
#3	#1 OR #2	4 882
#4	(breast OR mammary).ab,kw,ti.	587 716

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	(neoplasm* OR tumor* OR cancer* OR carcinoma* OR neoplasia).ab,kw,ti.	3 616 495
#6	#4 AND #5	486 195
#7	exp breast tumor/	489 565
#8	#7 OR #6	582 675
#9	(advanced or metastatic or metasta*).ab,kw,ti.	1 181 079
#10	exp metastasis/	579 706
#11	#9 OR #10	1 298 181
#12	exp salvage therapy/	31 436
#13	(pretreated or salvage or rescue therapy).ab,kw,ti.	133 467
#14	#12 OR #13	141 950
#15	#3 AND #8 AND #11 AND #14	110

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 22.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	12 651
#2	Neoplasm* OR Tumor* OR Cancer* OR Carcinoma*	209 159
#3	Breast OR Mammary	47 366
#4	#2 AND #3	37 094
#5	#1 OR #4	37 094
#6	pertuzumab OR Omnitarg OR Perjeta OR RO4368451	501
#7	MeSH descriptor: [Salvage Therapy] explode all trees	564
#8	pretreated or salvage or rescue therapy	16 956
#9	#7 OR #8	16 956
#10	#5 AND #6 AND #9	38