



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Kanjinti (trastuzumab)
we wskazaniu:
Rozsiany 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.422.50.2020

Data ukończenia: 27.05.2020 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 (Amgen Europe B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Amgen Europe B.V.) 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: Amgen Europe B.V.

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

AE	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
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
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)
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. z 2019 r., poz. 499)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory
MBC	Przerzutowy rak piersi
MTD	Maksymalna tolerowana dawka
MZ	Ministerstwo Zdrowia
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)
PR	Częściowa odpowiedź
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
RPA	Rekomendacja Prezesa Agencji
SD	Stabilna choroba

SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
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 08.05.2020 r., znak PLD.4530.809.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 08.05.2020 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:

- Kanjinti (trastuzumab), proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 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:

- *rozszew do kości, OUN i wątroby; stan po amputacji piersi prawej.*
- *dotychczasowe leczenie: 4x AC, trastuzumab, tamoksifen, lapatynib + kapecytabina, fulwestrant (Faslodex), paklitaksel, trastuzumab emtanzyjni;*
- *aktualnie pacjentka leczona schematem: docetaksel + trastuzumab + pertuzumab (finansowane przez fundację) z częściową regresją zmian w OUN.*

Ponadto mailem z dnia 19.05.2020 Ministerstwo Zdrowia doprecyzowało zlecenie PLD.4530.809.2020.1.SG z dnia 08.05.2020 r. dot. leku Kanjinti:

- *pacjentka z uogólnioną wznową raka piersi z nadekspresją antygenu HER2, z ekspresją receptorów PR i ER.*
- *ocena ma dotyczyć zastosowania leku w schemacie docetaksel + trastuzumab + pertuzumab.*

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) – trastuzumab + pertuzumab + 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 – trastuzumab + pertuzumab + 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 różnić, 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 – trastuzumab emtanzyna + paklitaksel ± pertuzumab

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) – trastuzumab + pertuzumab + docetaksel

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% ± 1,7% w porównaniu z wartością wyjściową 24 ± 4,1%, p = 0,002; naprężenie promieniowe 27,6% ± 6,4% w porównaniu do wartości wyjściowej 47,7% ± 9,1%, p < 0,001). Zmiany w funkcji promieniowej pojawiły się wcześniej i były bardziej wyraźne niż w kierunku wzdłużnym.

Araki 2017 – trastuzumab + pertuzumab + eribulina

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 – trastuzumab emtanzyna + paklitaksel ± pertuzumab

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 trastuzumab emtanzyna + paklitaksel vs. trastuzumab emtanzyna + paklitaksel + pertuzumab.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W raporcie CHMP EMA wskazano, że korzyści z zastosowania trastuzumabu (produkt Herceptin) przewyższają ryzyko, dopuszczając tym samym produkt do obrotu.

Ponadto nadmieniono, iż ogólny stosunek korzyści do ryzyka produktu Herceptin w połączeniu z chemioterapią neoadiuwantową w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) rakiem piersi lub guzami o średnicy > 2 cm uważa się za pozytywny.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Wszystkie wymienione w wytycznych interwencje (trastuzumab w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem, trastuzumab emtanzyna, trastuzumab albo lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną) są aktualnie refundowane w Polsce. Należy także zaznaczyć, iż trastuzumab w skojarzeniu z pertuzumabem 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 trastuzumabem w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem 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 (nie licząc pertuzumabu, który jest częścią skojarzenia, którego dotyczy oceniany wniosek) 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.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii trastuzumabem wynosi: [REDAKTOWANE] (brutto). Koszt ten jest [REDAKTOWANE] na podstawie Obwieszczenia MZ (tj. 16 258,28 PLN (brutto)).

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 skojarzenie trastuzumab + pertuzumab + docetaksel w leczeniu VII linii rak piersi HER2+ wyniesie: **0**.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 08.05.2020 r., znak PLD.4530.809.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 08.05.2020 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:

- Kanjinti (trastuzumab), proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 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:

- *rozszew do kości, OUN i wątroby; stan po amputacji piersi prawej.*
- *dotychczasowe leczenie: 4x AC, trastuzumab, tamoksifen, lapatynib + kapecytabina, fulwestrant (Faslodex), paklitaksel, trastuzumab emtanzyna;*
- *aktualnie pacjentka leczona schematem: docetaksel + trastuzumab + pertuzumab (finansowane przez fundację) z częściową regresją zmian w OUN.*

Ponadto mailem z dnia 19.05.2020 Ministerstwo Zdrowia doprecyzowało zlecenie PLD.4530.809.2020.1.SG z dnia 08.05.2020 r. dot. leku Kanjinti:

- *pacjentka z uogólnioną wznową raka piersi z nadekspresją antygenu HER2, z ekspresją receptorów PR i ER.*
- *ocena ma dotyczyć zastosowania leku w schemacie docetaksel + trastuzumab + pertuzumab.*

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: pertuzumab, trastuzumab, lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, trastuzumab emtanzyna. Pacjentka, której dotyczy zlecenie otrzymała wszystkie powyższe terapie (nie licząc pertuzumabu, który jest częścią skojarzenia, którego dotyczy oceniany wniosek). Leczenie zaawansowanego raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem jest dostępne jako leczenie I linii (dla osób uprzednio nie leczonych i bez przerzutów do OUN).

Niniejszy produkt leczniczy (produktu Kanjinti) nie był wcześniej oceniany w Agencji.

W 2020 r. w Agencji oceniano jednakowe wskazanie (tj. „rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9) – VII linia leczenia”) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Wniosek dotyczył produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) [BIP 81/2020¹]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [SRP 96/2020, RPA² 47/2020].

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 patogenez

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

Receptor ludzkiego nabłonkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptor HER2) to przezbłonowe białko o aktywności kinazy tyrozynowej, biorące udział w przekazywaniu sygnału do podziału komórki. Nadekspresja (zwielokrotnienie

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6685-81-2020-zlc>

² SRP - Stanowisko Rady Przejrzystości, RPA - Rekomendacja Prezesa Agencji

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 (5 975 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 – HER2 (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, natomiast ich ekspresja wiąże się z mniejszą wrażliwością na chemioterapię 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 docetaksalem, 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 cyklinozależnych.

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 docetaksalem 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 wniosek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego pochodzące z raportu OT.422.34.2020³ dotyczące leczenia pacjentów z rozsiałym rakiem piersi HER2+ z przerzutami do OUN w 7 linii leczenia.

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 [OT.422.34.2020]

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
<i>VII linia leczenia raka piersi HER2+ – rozsiew do kości i OUN</i>	
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.*

³ Perjeta, pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 420 mg we wskazaniu „rozsiany rak piersi (ICD-10: C50.9) – VII linia leczenia” w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Data zakończenia raportu: 29.04.2020 r. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6685-81-2020-zlc>

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Kanjinti (trastuzumab), proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, fio ka á 420 mg
Wnioskowane wskazanie	Rozsiany rak piersi (ICD-10: C50.9) – VII linia leczenia
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Rak piersi z przerzutami</u></p> <p>Produkt Kanjinti jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami (ang. metastatic breast cancer, MBC):</p> <ul style="list-style-type: none"> - w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Upřednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i taksany, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. - w skojarzeniu z paklitakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracykliny są niewskazane. - w skojarzeniu z docetakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. - w skojarzeniu z inh bitorem aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem. <p><u>Wczesne stadium raka piersi</u></p> <p>Produkt Kanjinti jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium (ang. early breast cancer, EBC):</p> <ul style="list-style-type: none"> - po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana). - po chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem. - w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny. - w skojarzeniu z neoadiuwantową chemioterapią i następnie w terapii adiuwantowej opartej o Kanjinti w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza > 2 cm średnicy. <p>Kanjinti powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzutowym lub wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono, za pomocą odpowiednio walidowanych testów, w komórkach guza albo nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2.</p>
Wnioskowane dawkowanie	420 mg co 3 tygodnie*
Droga podania	Do podawania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące leczenia
Określenie ilości wnioskowanego leku	4 fiołki
Określenie okresu wnioskowanej terapii	3 miesiące leczenia

* zgodnie z ChPL Kanjinti dawkowanie leku obejmuje dawkę nasycającą (8 mg/kg masy ciała), a następnie dawkę podtrzymującą powtarzaną w trzytygodniowych odstępach wynoszącą 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po podaniu dawki nasycającej. 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 18.05.2020 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: trastuzumab.

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, wielośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie u pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymywali leczenie trastuzumabem, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii trastuzumabem w skojarzeniu z pertuzumabem 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, wielośrodkowe badanie fazy 1b / 2a mające na celu ocenę skuteczności leczenia skojarzonego trastuzumab emtanzyna + 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 (tj. trastuzumab + pertuzumab w skojarzeniu z docetakselem) u pacjentów leczonych trastuzumabem.

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> trastuzumab w skojarzeniu z pertuzumabem 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>Pierwszorzędowe:</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 (response rate) - bezpieczeństwo układu sercowo-naczyniowego (cardiac safety).
<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 hybrydizację 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, szpiku kostnego i wątroby; - oczekiwana długość życia dłuższa 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 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, DCR⁴) - wskaźnik korzyści klinicznej (clinical benefit rate, CBR⁵) - 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 trastuzumab emtanzyna + paklitaksel ± pertuzumab u pacjentek z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym rakiem piersi (LABC) lub przerzutowym rakiem piersi (MBC).</p> <p><u>Interwencja:</u> trastuzumab emtanzyna + 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>Pacjenci w fazie 1b byli wcześniej leczeni trastuzumabem w dowolnej</p>	<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 trastuzumab emtanzyny (podawany co 3 tygodnie i co tydzień) + paklitaksel ± pertuzumab.

⁴ wskaźnik kontroli choroby (DCR) = CR (complete response) + PR (partial response) + SD (stable disease)

⁵ 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 trastuzumab emtanzyna 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 trastuzumab emtanzyna 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 trastuzumab emtanzyna 1,2, 1,6, 2,0 lub 2,4 mg / kg podawano w połączeniu z cotygodniowym paklitaksel 65 mg / m² lub 80 mg / m², N=21</p> <p>4 podgrupa: trastuzumab emtanzyna 1,2, 1,6, 2,0 lub 2,4 mg / kg podawano w połączeniu z cotygodniowym paklitaksel 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: trastuzumab emtanzyna 3,6 mg / kg co 3 tygodnie + tygodniowo paklitaksel 80 mg / m²</p> <p>Grupa B trastuzumab emtanzyna 3,6 mg / kg co trzeci tydzień + tygodniowo paklitaksel 80 mg / m² + pertuzumab</p> <p>Okres obserwacji: w obu fazach badań leczenie kontynuowano aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności</p>	<p>linii, ale nie było to wymagane w fazie 2a.</p> <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie trastuzumab emtanzyną 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; - <21 dni od ostatniej terapii przeciwnowotworowej; - historia nietolerancji lub nadwrażliwości na trastuzumab lub paklitaksel i (lub) zdarzenia niepożądane związane z trastuzumabem lub paklitaksel 65 mg / m² lub 80 mg / m², które spowodowały przerwanie leczenia. <p>Liczba pacjentów</p> <p>Etap 1b – 60 pacjentów</p> <p>Etap 2a – 44 pacjentów</p>	<p>Głównym celem fazy 2a było:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dalsze scharakteryzowanie bezpieczeństwa i możliwości stosowania trastuzumab emtanzyny + paklitaksel + pertuzumab - ocena odsetka pacjentów zdolnych do otrzymania 12 dawek trastuzumab emtanzyny + paklitaksel + pertuzumab. <p>Drugorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> - ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) - przeżycie wolne od progresji (PFS) - wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) - czas trwania odpowiedzi. <p>Eksploracyjne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena biomarkerów.
<p>Michalaki 2019 (abstrakt konferencyjny)</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p>Rodzaju badania: jednoramienne badanie obserwacyjne</p> <p>Cel: 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 wcześniej leczonych trastuzumabem w neo / adiuwancie</p> <p>Interwencja: trastuzumab w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem</p> <p>Okres obserwacji: 14 miesięcy</p>	<p>Kryteria włączenia: pacjenci z HER2-dodatnim MBC</p> <p>Kryteria wykluczenia: Brak informacji.</p> <p>Liczba pacjentów 39 pacjentów</p>	<p>Bezpieczeństwo:</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 – farmakokinetyka, 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) wyniósł 55,6 miesięcy (zakres: 6-170).

Pacjenci otrzymali 6 cykle leczenia schematem trastuzumab + pertuzumab + docetaksel (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*) wyniósł 65%, a na końcu badania 61%.

Wnioski autorów badania

Zdaniem autorów badania wstępne dane potwierdziły skuteczność i brak wzrostu toksyczności kardiologicznej skojarzenia trastuzumabu, pertuzumabu 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 wyniósł 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 trastuzumab emtanzyna 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 (DCR⁶) – 95,7% pacjentów (n = 22; 95% CI: 78,1-99,9), a wskaźnik korzyści klinicznej (CBR⁷) – 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).

⁶ wskaźnik kontroli choroby (DCR) = CR + PR + SD

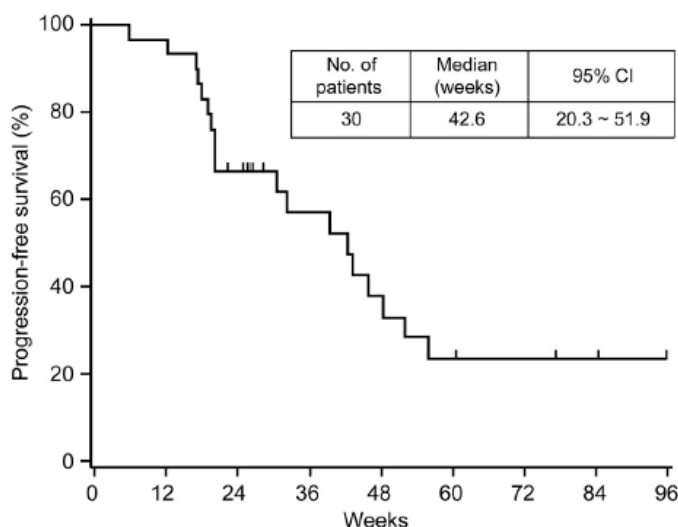
⁷ wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) = CR + PR + SD ≥ 6 miesięcy

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 (100%) 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 trastuzumabem i pertuzumabem 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 dotycząca przeżycia bez progresji choroby (PFS), CI-przedział ufności**

Wnioski autorów badania

Połączenie eribuliny z trastuzumabem i pertuzumabem 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 wynosiła 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 trastuzumabu emtanzyna i paklitakselu nie wpływało na MTD.

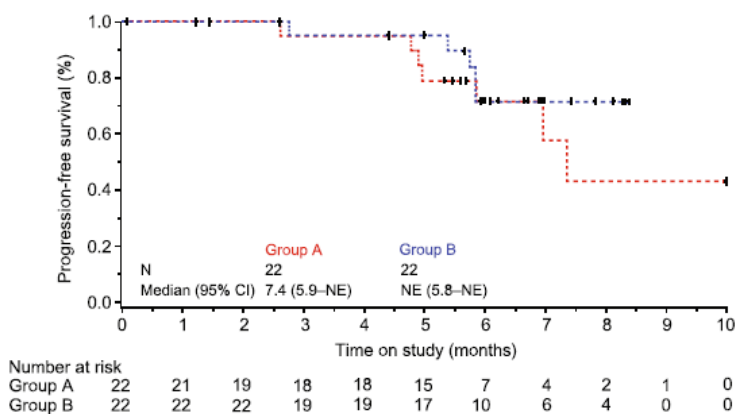
Skuteczność

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) ^c
Partial response	34 (57)	13 (61.9) ^b	15 (68.2)	28 (65.1) ^c
Stable disease	22 (37)	6 (28.6) ^b	5 (22.7)	11 (25.6) ^c
Progressive disease	3 (5)	1 (4.8) ^b	1 (4.5)	2 (4.7) ^c
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 (+ ocenzurowane 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 trastuzumabu emtanzyna z paklitaksemem 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 trastuzumabu emtanzyny 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 trastuzumab w skojarzeniu z pertuzumabem i docetaksemem.

Wyniki

Na początku badania (baseline) mediana frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) wynosiła > 55%. Mediana czasu trwania leczenia podwójnym blokiem HER2 wynosiła 9,0 miesiące (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

Zdarzenia niepożądane (AE)

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 (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 trastuzumab emtanzyna + paklitaksel vs. trastuzumab emtanzyna + 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 krwiał podtwardówkowy) 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 AE 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 trastuzumabem w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem (skojarzenie doprecyzowane przez MZ) u pacjentek uprzednio leczonych z przerzutami i zaawansowanym rakiem piersi (odnaleziono jedynie abstrakty konferencyjne). Z powodu małej ilości odnalezionych danych włączono także: badanie Krop 2016 dotyczące zastosowania terapii trastuzumabem emtanzyna (połączenie trastuzumabu i lekiem cytostatycznym) w skojarzeniu z pertuzumabem i paklitakselem i badanie Araki 2017 gdzie stosowano trastuzumab w połączeniu z pertuzumabem i eribuliną. Ze względu na to, że w badaniach Krop 2016 i Araki 2017 zastosowano skojarzenie, które nie jest identyczne z tym wskazanym przez MZ (tj. trastuzumab + pertuzumab + docetaxel) należy z ostrożnością interpretować ich wyniki w odniesieniu do ocenianego skojarzenia.
2. We wszystkich włączonych badaniach pacjenci byli wcześniej leczeni, jednak pomiędzy badaniami różna była 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 badań Krop 2016 i Araki 2017 wyłączano pacjentów z przerzutami do OUN, podczas gdy zlecenie dotyczy pacjentki z przerzutami do OUN.

3.2. Dodatkowe informacje**Informacje na podstawie ChPL Kanjinti**

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Kanjinti wśród najcięższych i (lub) najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu trastuzumabu do chwili obecnej wymieniane są zaburzenia czynności serca, reakcje związane z wlewem, toksyczność hematologiczna (zwłaszcza neutropenia), zakażenia i reakcje związane z układem oddechowym.

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zakażenie, zapalenie nosogardzieli, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, trombocytopenia, zmniejszenie masy ciała, jadłowstręt, bezsenność, drżenia, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zapalenie spojówek, zwiększone łzawienie, obniżenie ciśnienia, zwiększenie ciśnienia, nieregularne bicie serca, kołatanie serca, trzepotanie serca, zmniejszenie frakcji wyrzutowej,

uderzenia gorąca, sapanie, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, wodnisty katar, biegunka, wymioty, nudności, opuchnięcie wargi, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, rumień, wysypka opuchnięcie twarzy, łysienie, zaburzenia paznokci erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, bóle stawowe, napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, osłabienie, ból w klatce piersiowej, dreszcze, zmęczenie, objawy grypopodobne, reakcje związane z wlewem, ból, gorączka, zapalenie błon śluzowych, obrzęki obwodowe.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono następujący komunikat z dnia 22.03.2017 r. dot. „przypomnienia istotnych zaleceń dotyczących monitorowania czynności serca podczas leczenia produktem leczniczym Herceptin”. Celem komunikatu jest podkreślenie znaczenia informacji o monitorowaniu czynności serca i algorytmie leczenia podczas terapii trastuzumabem, podanych w ChPL Herceptin (trastuzumab), zatwierdzonej w EU, aby zapewnić odpowiednie postępowanie w przypadku wystąpienia dysfunkcji lewej komory serca i zastoinowej niewydolności serca (CHF).

<http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Herceptin.pdf> [22.05.2020]

EMA – Kanjinti (trastuzumab, biosymilar, zarejestrowany w 2018 r.)

Poniżej przedstawiono najczęstsze działania niepożądane wymienione w EPAR opublikowanym przez Europejską Agencję Leków (EMA) dla leku Kanjinti (trastuzumab).

Najczęstsze lub poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Kanjinti to problemy z sercem, reakcje związane z infuzją leku Kanjinti, obniżony poziom krwinek (zwłaszcza białych krwinek), infekcje i problemy z płucami. Kanjinti może powodować kardi toksyczność (uszkodzenie serca), w tym niewydolność serca. Należy zachować ostrożność, jeśli lek jest podawany pacjentom, u których już występują problemy z sercem lub nadciśnienie tętnicze, a wszyscy pacjenci muszą być monitorowani podczas leczenia i po nim, aby sprawdzać funkcje serca.

Kanjinti nie może być stosowany u osób z nadwrażliwością (uczuleniem) na trastuzumab, białka mysie lub którykolwiek z pozostałych składników. Nie należy go stosować u pacjentów, u których zaawansowany rak powoduje poważne problemy z oddychaniem, nawet podczas odpoczynku, lub którzy potrzebują tlenoterapii.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kanjinti> [22.05.2020]

EMA – Herceptin (trastuzumab, zarejestrowany w 2000 r.)

Poniżej przedstawiono najczęstsze działania niepożądane wymienione w EPAR opublikowanym przez EMA dla leku Herceptin (trastuzumab).

Najczęstsze lub poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Herceptin to problemy z sercem, infekcje, problemy z płucami i krwią oraz reakcje związane ze sposobem podawania Herceptin. W badaniu porównującym Herceptin podawany podskórnym i we wlewie dożylnym częściej zgłaszano pewne działania niepożądane związane ze stosowaniem Herceptin podskórnym: zakażenia z neutropenią lub bez niej (niski poziom neutrofilii, rodzaj białych krwinek), problemy z sercem, reakcje związane ze sposobem podawania Herceptin i wysokie ciśnienie krwi.

Herceptin nie może być stosowany u osób z nadwrażliwością (uczuleniem) na trastuzumab, białka mysie lub którykolwiek z pozostałych składników. Nie należy go stosować u pacjentów, którzy mają poważne problemy z oddychaniem, gdy odpoczywają z powodu zaawansowanego raka lub którzy wymagają tlenoterapii.

Herceptin może powodować kardi toksyczność (uszkodzenie serca), w tym niewydolność serca. Należy zachować ostrożność, jeśli lek jest podawany pacjentom, u których już występują problemy z sercem lub nadciśnienie tętnicze, a wszyscy pacjenci muszą być monitorowani podczas leczenia i po nim, aby sprawdzać funkcje serca.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin> [22.05.2020]

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W raporcie CHMP EMA⁸ wskazano, że korzyści z zastosowania trastuzumabu (produkt Herceptin) przewyższają ryzyko, dopuszczając tym samym produkt do obrotu.

Ponadto nadmieniono, iż ogólny stosunek korzyści do ryzyka produktu Herceptin w połączeniu z chemioterapią neoadiuwantową w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) rakiem piersi lub guzami o średnicy > 2 cm uważa się za pozytywny.

Źródło: EMA Herceptin (trastuzumab) 2012

⁸ CHMP Assessment report for Herceptin (trastuzumab) Procedure No.: EMEA/H/C/000278/II/57, 7.05.2012.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/herceptin-h-c-278-ii-0057-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 22.05.2020 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 2019/2020 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> <i>lub</i> T: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. à 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni <i>lub</i> T: 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni T-DM1: 3,6 mg/kg dziennie, dzień 1. co 21 dni 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 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 <i>lub</i> T: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. à 6 mg/kg i.v. dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 21 dni <i>lub</i> T: 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni </p> <p> Ponadto odnaleziono także wytyczne PTOK z 2020 r. dot. leczenia systemowego chorych na nowotwory lite w trakcie pandemii SARS-CoV-2. Wytyczne rekomendują, iż u pacjentów stosujących chemioterapię uzupełniającą (leczenie przed-/okołooperacyjne) należy: </p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku wszystkich raków potrójnie ujemnych oraz raków HER2-dodatnich i HER2-ujemnych wysokiego ryzyka (≥ pN2) chemioterapię uzupełniającą należy rozpocząć w ciągu 30 dni od zabiegu - w wypadku HER2-dodatniego raka piersi o wysokim ryzyku w leczeniu przedoperacyjnym rekomendowane jest wykorzystanie dodatkowo pertuzumabu - w przypadku braku możliwości stosowania paklitakselu 80 mg/m² co tydzień należy podać docetaksel 100 mg/m² co 3 tygodnie (+ długodziałający czynnik wzrostu G-CSF) <p> W przypadku leczenia systemowego o założeniu paliatywnym proponowane są następujące modyfikacje: </p> <p><u>Chemioterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy z głęboką lub długotrwałą remisją choroby w trakcie podtrzymującej chemioterapii — należy rozważyć okresowe przerwanie leczenia; - chorzy wymagający utrzymania ciągłego leczenia systemowego (zagrożenie „kryzą” narządową, objawy, niedawno rozpoczęte leczenie), otrzymujący chemioterapię opartą na schematach stosowanych w odstępach 3 tygodniowych — należy kontynuować leczenie wybranym schematem; - chorzy otrzymujący schematy cotygodniowe rekomenduje się modyfikację schematu do schematów 2- lub 3-tygodniowych (zwiększenie dawki leku) lub modyfikację do schematu 2-lekowego stosowanego co 2-3 tygodnie. - w przypadku wybranych chorych, z udokumentowaną zadowalającą tolerancją i skutecznością chemioterapii doustnej, leki można wydać na więcej niż jeden cykl leczenia. Warunkiem takiego postępowania jest wykonanie odpowiednich badań krwi w rejonie i telefoniczną weryfikację ich wyników oraz subiektywnej tolerancji terapii na początku każdego kursu. <p>Optymalizacja stosowania terapii celowanych stosowanych w formie dożyłnej:</p> <table border="1" data-bbox="375 1283 1445 1447"> <tbody> <tr> <td data-bbox="375 1283 815 1357">Docetaksel + trastuzumab + pertuzumab</td> <td data-bbox="815 1283 1445 1357">Pertuzumab + trastuzumab — po podaniu 6 kursów z docetakselem — dawkowanie w odstępach maksymalnie 6-tygodniowych (brak konieczności stosowania dawek nasycających)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="375 1357 815 1413">Trastuzumab + chemioterapia (różne leki)</td> <td data-bbox="815 1357 1445 1413">Trastuzumab (maksymalnie co 6 tygodni) + pojedyncze leki lub skojarzenia leków dawkowane metronomicznie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="375 1413 815 1447">Trastuzumab emtanzyna</td> <td data-bbox="815 1413 1445 1447">Maksymalne odstępy co 6 tygodni</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Leczenie ukierunkowane molekularnie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy przyjmujący leki celowane w formie doustnej przy dobrej dotychczasowej tolerancji leczenia – wydawanie leków na maksymalnie 6 miesięcy, pod warunkiem utrzymania regularnego kontaktu zdalnego z lekarzem prowadzącym oraz istnienia możliwości wykonywania badań krwi w miejscu zamieszkania; - chorzy przyjmujący leki celowane (głównie przeciwciała monoklonalne) w formie dożyłnej -konieczność utrzymania terapii z możliwością ewentualnego zmniejszenia intensywności kursów. <p><u>Hormonoterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - konieczna kontynuacja hormonoterapii zgodnie ze standardami, nie zaleca się przerw ani opóźnienia podań leków, niezależnie od formy ich stosowania (doustna, domięśniowa, podskórna). - w przypadku analogów gonadoliberyn chorzy powinni otrzymywać iniekcje poza ośrodkami onkologicznymi. <p><u>Immunoterapia inh bitorami punktów kontrolnych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku całkowitej odpowiedzi w wyn ku zastosowanej terapii, trwającej co najmniej 24 miesiące – przerwa w leczeniu i obserwacja; - w przypadku obiektywnej odpowiedzi utrzymującej się przez ponad 6-miesiące – do rozważenia maksymalnie 2-krotne wydłużenie odstępów pomiędzy kursami; - chorzy ze stabilizacją lub pogłębiającą się odpowiedzią – kontynuacja leczenia zgodnie ze standardami. <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 – </p>	Docetaksel + trastuzumab + pertuzumab	Pertuzumab + trastuzumab — po podaniu 6 kursów z docetakselem — dawkowanie w odstępach maksymalnie 6-tygodniowych (brak konieczności stosowania dawek nasycających)	Trastuzumab + chemioterapia (różne leki)	Trastuzumab (maksymalnie co 6 tygodni) + pojedyncze leki lub skojarzenia leków dawkowane metronomicznie	Trastuzumab emtanzyna	Maksymalne odstępy co 6 tygodni
Docetaksel + trastuzumab + pertuzumab	Pertuzumab + trastuzumab — po podaniu 6 kursów z docetakselem — dawkowanie w odstępach maksymalnie 6-tygodniowych (brak konieczności stosowania dawek nasycających)						
Trastuzumab + chemioterapia (różne leki)	Trastuzumab (maksymalnie co 6 tygodni) + pojedyncze leki lub skojarzenia leków dawkowane metronomicznie						
Trastuzumab emtanzyna	Maksymalne odstępy co 6 tygodni						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																
	<p>winorelbina, LAP – lapatynib</p> <table border="1" data-bbox="375 293 1449 674"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="375 293 1449 331"><i>Jakość dowodów naukowych:</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="375 331 438 398">I</td> <td data-bbox="438 331 1449 398"><i>Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="375 398 438 465">II</td> <td data-bbox="438 398 1449 465"><i>Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="375 465 438 510">III</td> <td data-bbox="438 465 1449 510"><i>Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="375 510 1449 548"><i>Kategorie rekomendacji:</i></th> </tr> <tr> <td data-bbox="375 548 438 593">A</td> <td data-bbox="438 548 1449 593"><i>Wskaźniki potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="375 593 438 638">B</td> <td data-bbox="438 593 1449 638"><i>Wskaźniki prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="375 638 438 674">C</td> <td data-bbox="438 638 1449 674"><i>Wskaźniki określone indywidualnie</i></td> </tr> </tbody> </table>	<i>Jakość dowodów naukowych:</i>		I	<i>Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i>	II	<i>Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i>	III	<i>Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i>	<i>Kategorie rekomendacji:</i>		A	<i>Wskaźniki potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i>	B	<i>Wskaźniki prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i>	C	<i>Wskaźniki określone indywidualnie</i>
<i>Jakość dowodów naukowych:</i>																	
I	<i>Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i>																
II	<i>Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i>																
III	<i>Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i>																
<i>Kategorie rekomendacji:</i>																	
A	<i>Wskaźniki potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i>																
B	<i>Wskaźniki prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i>																
C	<i>Wskaźniki określone indywidualnie</i>																
<p>ESMO 2018 (europejskie) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalne konflikt y 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 anty-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 (I/A, konsensus 98%); • pacjenci, którzy otrzymali dowolny typ terapii anty-HER2 w ramach (neo)adjuwantu nie powinni być wykluczani z badań klinicznych dotyczących zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego. Pacjenci ci pozostają kandydatami do terapii anty-HER2; • w ramach terapii pierwszej linii, w przypadku pacjentów z HER2-dodatnim, zaawansowanym rakiem piersi leczonych wcześniej trastuzumabem w adiuwancie, gdy przeżycie bez objawów choroby (DFI, ang. disease free interval) wynosiło >12 mies. lub nieleczonych wcześniej trastuzumabem zaleca się chemioterapię w skojarzeniu z trastuzumabem nad skojarzeniem chemioterapii z lapatynibem ze względu na lepsze wyniki w zakresie PFS i OS (I/A, konsensus 95%); • standardową terapią I linii u pacjentów wcześniej nieleczonych terapią anty-HER2 jest skojarzenie chemioterapii z trastuzumabem i pertuzumabem, ponieważ wykazano przewagę tej terapii nad skojarzeniem chemioterapii z trastuzumabem w zakresie OS w tej populacji (I/A, konsensus 86%); • u pacjentów wcześniej leczonych (w (neo)adiuwancie lekiem anty HER-2) ważną opcją w pierwszej linii leczenia jest chemioterapia w skojarzeniu trastuzumabem i pertuzumabem. Niewielu (88) takich pacjentów było leczonych w badaniu CLEOPATRA i wszyscy z czasem od ostatniej dawki trastuzumabu >12 miesięcy (I/A, konsensus 76%); • w przypadku, gdy pertuzumab nie jest stosowany, schematy pierwszej linii w HER2-dodatnim zaawansowanym raku piersi obejmują trastuzumab w skojarzeniu z winorelbina lub taksanem. Inne leki cytotatyczne mogą być stosowane w połączeniu z trastuzumabem ale nie są dobrze zbadane i nie są preferowane (I/A, konsensus 88%); • jako chemioterapię do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem oraz pertuzumabem zaleca się docetaksel (I/A) oraz paklitaksel (II/B). <u>Możliwe jest również dodanie winorelbiny (II/A), nab-paklitakselu (II/B) oraz kapecytabiny (II/A) (konsensus 86%).</u> • 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 (I/A, konsensus 88%); • 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, eribulina, antracyklinami liposomowymi, platyna, gemcytabina lub metronomicznym schematem CM. <u>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%).</u> • 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 																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<p>ogólnoustrojowej jest rekomendowana, najlepiej w badaniach klinicznych (II/IA, konsensus 85%).</p> <table border="1" data-bbox="376 297 1444 779"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="376 297 1444 331"><i>Poziom dowodów naukowych:</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="376 331 432 421">I</td> <td data-bbox="432 331 1444 421"><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="376 421 432 488">II</td> <td data-bbox="432 421 1444 488"><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="376 488 432 533">III</td> <td data-bbox="432 488 1444 533"><i>Prospektywne kohortowe badania</i></td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="376 533 1444 566"><i>Kategorie rekomendacji:</i></th> </tr> <tr> <td data-bbox="376 566 432 611">A</td> <td data-bbox="432 566 1444 611"><i>Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 611 432 678">B</td> <td data-bbox="432 611 1444 678"><i>Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 678 432 745">C</td> <td data-bbox="432 678 1444 745"><i>Niewystarczające dowody dot. skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 745 432 779">D</td> <td data-bbox="432 745 1444 779"><i>Umiarkowane dowody o nieskuteczności lub niekorzystnemu 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 niekorzystnemu 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 niekorzystnemu 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 trastuzumab + pertuzumab + 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.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Wybór komparatorów został dokonany na podstawie wytycznych klinicznych przedstawionych powyżej.

Wszystkie wymienione w wytycznych interwencje (trastuzumab w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem, trastuzumab emtanzyna, trastuzumab albo lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną) są aktualnie refundowane w Polsce. Należy jednak zaznaczyć, iż trastuzumab w skojarzeniu z pertuzumabem 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 trastuzumabem w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem 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 (nie licząc pertuzumabu, który jest częścią skojarzenia, którego dotyczy oceniany wniosek), 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 Kanjinti

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.	4 064,57 PLN ^B	16 258,28 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%))

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii trastuzumabem 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

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego pochodzące z raportu OT.422.34.2020⁹ dotyczące leczenia pacjentów z rozsiałym rakiem piersi HER2+ z przerzutami do OUN w 7 linii leczenia.

Tabela 10. Roczna liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię lekową (w sytuacji wyczerpania wszystkich możliwych do zastosowania dostępnych technologii) według eksperta klinicznego [OT.422.34.2020]

Technologia lekowa	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
<i>Roczna liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię lekową (w sytuacji wyczerpania wszystkich możliwych do zastosowania dostępnych technologii)</i>	
Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel w VII linii leczenia rak piersi HER2+ – rozsiew do kości i OUN	0

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 trastuzumabem).

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.

⁹ Perjeta, pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 420 mg we wskazaniu „rozsiany rak piersi (ICD-10: C50.9) – VII linia leczenia” w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Data zakończenia raportu: 29.04.2020 r.
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6685-81-2020-zlc>

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]
- PTOK 2020** Wysocki P, Kwinta Ł, Potocki P et al. Leczenie systemowe chorych na nowotwory lite w trakcie pandemii SARS-CoV-2 — kompleksowe rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. *Oncol Clin Pract* 2020;16.
- 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 Kanjinti** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kanjinti (data ostatniej aktualizacji przez EMA lub URPL, 29.11.2019 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kanjinti>
- EMA 2012** CHMP Assessment report for Herceptin (trastuzumab) Procedure No.: EMEA/H/C/000278/II/57, 7.05.2012. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/herceptin-h-c-278-ii-0057-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 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 18.05.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Breast Neoplasms"[Mesh]	290 155
#2	breast[Title/Abstract]	429 053
#3	Mammary[Title/Abstract]	71 917
#4	#2 OR #3	476 028
#5	Neoplasm*[Title/Abstract]	272 797
#6	Tumor*[Title/Abstract]	1 441 843
#7	Cancer*[Title/Abstract]	1 774 839
#8	Carcinoma*[Title/Abstract]	661 877
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	2 984 654
#10	(#4 AND #9) OR #1	422 125
#11	advanced[Title/Abstract]	421 518
#12	metastatic[Title/Abstract]	224 157
#13	metasta*[Title/Abstract]	504 133
#14	#11 OR #12 OR #13	867 560
#15	trastuzumab[Supplementary Concept]	6 776
#16	trastuzumab[Title/Abstract]	9 655
#17	Kanjinti[Title/Abstract]	3
#18	Herceptin[Title/Abstract]	1 920
#19	Trazimera[Title/Abstract] or Herzuma[Title/Abstract] or Ogivri[Title/Abstract] or Ontruzant[Title/Abstract]	10
#20	Trastuzumab-qyyp[Title/Abstract] OR Trastuzumab qyyp[Title/Abstract]	9 655
#21	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	11 716
#22	pretreated[Title/Abstract]	69 502
#23	salvage [Title/Abstract]	43 421
#24	"salvage therapy"[Mesh]	14 345
#25	#22 OR #23 OR #24	117 523
#26	#11 AND #15 AND #21 AND #25	245

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 18.05.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp trastuzumab/	38 845
#2	(trastuzumab OR Herceptin OR Trazimera OR Trastuzumab-qyyp OR Trastuzumab qyyp OR Herzuma OR Kanjinti OR Ogivri OR Ontruzant).ab,kw,ti.	20 503
#3	#1 OR #2	40 672
#4	(breast OR mammary).ab,kw,ti.	621 631

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	(neoplasm* OR tumor* OR cancer* OR carcinoma* OR neoplasia).ab,kw,ti.	3 822 505
#6	#4 AND #5	509 181
#7	exp breast tumor/	513 379
#8	#7 OR #6	611 724
#9	(advanced or metastatic or metasta*).ab,kw,ti.	1 232 838
#10	exp metastasis/	606 017
#11	#9 OR #10	1 358 506
#12	exp salvage therapy/	31 786
#13	(pretreated or salvage or rescue therapy).ab,kw,ti.	143 502
#14	#12 OR #13	152 080
#15	#3 AND #8 AND #11 AND #14	658

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 18.05.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	12 727
#2	Neoplasm* OR Tumor* OR Cancer* OR Carcinoma*	209 773
#3	Breast OR Mammary	47 496
#4	#2 AND #3	37 198
#5	#1 OR #4	37 198
#6	Trastuzumab OR Herceptin OR Trazimera OR Trastuzumab-qyyp OR Trastuzumab qyyp OR Herzuma OR Kanjinti OR Ogivri OR Ontruzant	2 639
#7	MeSH descriptor: [Salvage Therapy] explode all trees	569
#8	pretreated or salvage or rescue therapy	17 002
#9	#7 OR #8	17 002
#10	#5 AND #6 AND #9	128