



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

**Perjeta (pertuzumab)**  
**we wskazaniu:**  
**rak jelita grubego z amplifikacją ERBB2 w stadium**  
**choroby rozsianej (ICD-10: C18)**

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

Nr: OT.412.9.2021

Data ukończenia: 3 marca 2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

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

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) 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

<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>BRAF</b>	homolog B1 onkogenu wirusowego mięsaka mysiego v-raf (ang. v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	całkowita odpowiedzi na leczenie (ang. complete response)
<b>DFS</b>	czas przeżycia wolny od choroby (ang. disease free survival)
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
<b>EACR</b>	European Association for Cancer Research
<b>ECO</b>	European Cancer Organisation
<b>ECOG</b>	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EGFR</b>	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>EORTC</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>ERBB2</b>	gen ERBB2, zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 17 (17q21.2) i kodujący receptor HER2
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>ESTRO</b>	European Society for Radiotherapy and Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>HER2</b>	receptor-2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor-2), receptor o aktywności kinazy tyrozynowej należącym do rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>IQR</b>	przedział międzykwartylowy (ang. interquartile ranges)
<b>ISOBM</b>	International Society of Oncology and Biomarkers
<b>ISOPP</b>	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRAS</b>	gen KRAS (ang. Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog), należący do grupy genów RAS
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>mCRC</b>	przerzutowy rak jelita grubego (ang. metastatic colorectal cancer)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie / badaniu
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network

<b>NCI-CTCAE</b>	powszechnie kryteria klasyfikacji działań / zdarzeń niepożądanych opracowane przez National Cancer Institute (NCI) (ang. National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events)
<b>NGS</b>	sekwencjonowanie nowej generacji (ang. Next Generation Sequencing)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NRAS</b>	gen NRAS, należący do grupy genów RAS
<b>ORR</b>	wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RAS</b>	geny RAS, zaliczane do onkogenów, należą do nich m.in. geny KRAS i NRAS
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>SAE</b>	poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SD</b>	stabilna choroba (ang. stable disease)
<b>TDM1</b>	trastuzumab emtanzyna
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
<b>TK</b>	tomografia komputerowa
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
<b>WT</b>	typ dziki (ang. wild type)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	3
Spis treści .....	5
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	11
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>12</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	18
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>19</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna .....</b>	<b>20</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>23</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>24</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>25</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>26</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	26

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 420 mg we wskazaniu: rak jelita grubego z amplifikacją ERBB2 w stadium choroby rozsianej (ICD-10: C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: terapia skojarzona z trastuzumabem (pacjent otrzymał zgodę); wcześniejsze leczenie: leczenie chirurgiczne: hemikolektomia lewostronna, appendektomia; farmakoterapia: adiuwantowa chemioterapia (schemat FOFOX4), Cetuximab+FOFIRI (6 serii). „Pacjent nie kwalifikuje się do 11 linii leczenia w ramach PT - otrzymywał FOLFOX4 w adjuwancie. Brak możliwości zastosowania leków antyangiogennych z uwagi na zapisy programu lekowego. Zakwalifikowano do chemioterapii wg kapecytabina w monoterapii 11 linia leczenia choroby rozsianej. W kontrolnym badaniu TK progresja choroby. Zakwalifikowany do III linii leczenia choroby rozsianej LONSURF-dalsza progresja. Badanie NGS Foundation One (FDA approved) wykonane 20 VI 2020 z uwagi na brak odpowiedzi na 1 linię u chorego WT-ERBB2 amplifikacja.”

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18.02.2021 r., produkt leczniczy Perjeta (pertuzumab) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”.

Aktualnie w leczeniu systemowym pierwszej i dalszych linii u pacjentów z nowotworem jelita grubego, nie jest finansowana ze środków publicznych żadna technologia lekowa celowana dla receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2).

## Problem zdrowotny

Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ) w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej). Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe okrężnicy (C18) wynosiła w 2010 roku 9100, z czego u mężczyzn prawie 4 800 i ponad 4 300 u kobiet.

Przeżyty odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce ok. 48% u mężczyzn i ok. 49% u kobiet.

Zmieniona sygnalizacja receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) spowodowana amplifikacją genomu ERBB2 lub mutacjami jest onkogenna i została zaobserwowana w wielu typach raka. Amplifikację dzikiego typu (niezmutowanego) ERBB2 obserwuje się w 15% do 20% raków sutka i podobnym odsetku gruczolakoraków żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego, natomiast w przerzutowym raku jelita grubego amplifikacja ERBB2 występuje w 5% przypadków RAS typu dzikiego.

Badania amplifikacji ERBB2 i mutacji sekwencji w raku jelita grubego sugerują, że HER2 jest celem terapii w tej chorobie.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia.

Według stanowisk dr hab. n. med. Barbary Radeckiej oraz dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultantek Wojewódzkich dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionych w raporcie OT.422.7.2020 dot. leku Opdivo (niwolumab), skutkiem następstw raka jelita grubego (ICD-10: C18) są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia. Dodatkowo dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż wymienia także niezdolność do pracy.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono i włączono do niniejszego opracowania 2 badania II fazy: niezakończone badanie MyPathway (Hainsworth 2018, Meric-Bernstam 2019), w którym oceniano wpływ terapii celowanych (w tym pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumacem) u pacjentów z zaawansowanymi opornymi na leczenie guzami litymi (w tym z przerzutowym rakiem jelita grubego) z obecnością zmian molekularnych: w receptorze-2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2), receptorze ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), homolog B1 onkogenu wirusowego mięsaka mysiego V-raf (BRAF) lub inhibitorach szlaku

Hedgehog; oraz badanie HERACLES-B (Sartore-Bianchi 2020), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem emtanzyny u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z amplifikacją HER2.

#### Analiza skuteczności

##### *MyPathway*

- Hainsworth 2018: W subpopulacji z amplifikacją / nadekspresją HER2, w kohorcie z rakiem jelita grubego 38% pacjentów uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR – pierwszorzędowy punkt końcowy badania MyPathway). Częściową odpowiedź na leczenie (PR) stwierdzono u 38% (14/37) pacjentów, natomiast stabilną chorobę (SD) trwającą > 120 dni: u 11% (4/37). U żadnego pacjenta nie stwierdzono całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wyniosła 11 miesięcy (zakres: od < 1 do ponad 16 mies.).
- Meric-Bernstam 2019: 12% (7/57) pacjentów kontynuowało terapię pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem, 32% (18/57) przerwało leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem, ale kontynuowało udział w badaniu, a 56% (32/57) przerwało udział w badaniu. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia (u 96%) była progresja choroby.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 11,5 mies., a u pacjentów bez mutacji KRAS: 14,0 mies. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 2,9 mies., a u pacjentów bez mutacji KRAS: 5,3 mies. Natomiast ORR stwierdzono u 32% pacjentów ogółem (rak jelita grubego z amplifikacją HER2), a w subpopulacji bez mutacji KRAS: u 40%.

##### *HERACLES-B*

Obiektywną odpowiedź na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) stwierdzono u 9,7% pacjentów. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 3 pacjentów, a SD osiągnęło 67,7%. Według autorów badania odsetek kontroli choroby po leczeniu pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem emtanzyny wyniósł 77,4%.

Sześciu pacjentów pozostawało stabilnych przez dalsze 8 miesięcy od momentu odcięcia danych, a trzech z nich jeszcze do 10 miesięcy później.

Mediana PFS wyniosła 4,1 miesiąca.

#### Analiza bezpieczeństwa

##### *MyPathway (Meric-Bernstam 2019)*

Zdarzenia niepożądane (AEs) związane z leczeniem zgłoszono u 93% pacjentów, poważne zdarzenia niepożądane (SAE) związane z leczeniem u 18%, a AEs związane z leczeniem w stopniu 3-4: u 37%. U 5% pacjentów konieczne było zmniejszenie dawki z powodu AEs (jeden pacjent z niedokrwistością, dwóch z utratą masy ciała), a jeden (2%) pacjent przerwał leczenie z powodu AEs (wzrost poziomu bilirubiny).

Najczęstszymi AEs (niezależnie od ciężkości): były biegunka (u 33% pacjentów), zmęczenie (32%) i nudności (30%). Najczęstszymi AEs 3-4. stopnia były: hipokaliemia (5%) i bóle brzucha (5%). AEs związane z leczeniem zgłoszono u 75% pacjentów. U dwóch (4%) z tych pacjentów wystąpiły SAE związane z leczeniem (jeden pacjent miał reakcję związaną z infuzją, a jeden miał dreszcze).

Nie odnotowano żadnego przypadku śmiertelnego AEs związanego z leczeniem. W trakcie badania zmarło 44% pacjentów, zgon nastąpił w wyniku progresji choroby u 22 (39%) pacjentów, a przyczyna była nieznana u trzech (5%) pacjentów.

##### *HERACLES-B*

Związane z leczeniem AEs ≤ 2. stopnia zgłoszono w 84% cykli (N = 296), podczas gdy AEs 3. stopnia wystąpiło tylko u dwóch pacjentów. Nie zgłoszono żadnych AEs stopnia 4. lub 5.

Najczęściej występującymi AEs ogółem (niezależnie od stopnia ciężkości) były: zmęczenie (u 18% pacjentów), hiperbilirubinemia (9%), trombocytopenia (8%), świąd (8%), nudności / wymioty (8%) i ból mięśni (8%). Jedynym AEs 3. stopnia była małopłytkowość, którą stwierdzono u dwóch pacjentów.

W przypadku pertuzumabu, zgodnie z protokołem badania, nie było dozwolone zmniejszenie dawki. U 1 pacjenta zaraportowano przedawkowanie pertuzumabu: pacjent otrzymał 138% planowanej dawki pertuzumabu, jednak nie doszło do toksyczności. Natomiast w odniesieniu do trastuzumabu emtanzyny: 2/31 pacjentów wymagało zmniejszenia dawki trastuzumabu emtanzyny przy całkowitej intensywności dawki 97,9%.



Zgodnie z ChPL Perjeta, do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych pertuzumabu należą: zapalenie nosogardła, gorączka neutropeniczna (w tym zakończone zgonem), neutropenia, leukopenia, anemia, reakcja na wlew (w tym zakończone zgonem), zmniejszenie apetytu, bezsenność, neuropatia obwodowa, bóle głowy, zaburzenia smaku, obwodowa neuropatia czuciowa, zawroty głowy, parestezje, zwiększone łzawienie, uderzenia gorąca, kaszel, krwawienie z nosa, duszność, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, łysienie, wysypka, choroby paznokci, świąd, suchość skóry, ból mięśni, ból stawów, ból kończyn, zapalenie śluzówki, obrzęki obwodowe, gorączka, zmęczenie, astenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 wg NCI-CTCAE ( $\geq 10\%$ ) były: neutropenia i gorączka neutropeniczna.

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazanie, którego dotyczy wnioski nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab). Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej**

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli terapii produktem leczniczym Perjeta (pertuzumab) wynosi: ████████ PLN brutto. Natomiast koszt 3 cykli terapii według obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2021 r. wynosi 34,7 tys. PLN brutto

Powyższe obliczenia nie uwzględniają kosztów zastosowania transtuzumabu.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leku, długości terapii, a także konieczności zastosowania dawki nasycającej pertuzumabu podczas pierwszego podania leku.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Brak jest danych dotyczących liczby pacjentów z rakiem jelita grubego ze amplifikacją genu ERBB2, u których terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem stanowiłaby IV linię leczenia.

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.



## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 10.02.2021 r., znak PLD.4530.3853.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 10.02.2021 r., Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 420 mg we wskazaniu: rak jelita grubego z amplifikacją ERBB2 w stadium choroby rozsianej (ICD-10: C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

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

- „terapia skojarzona z trastuzumabem (pacjent otrzymał zgodę)”;

- Przebieg leczenia:

„Nowotwór złośliwy jelita grubego T4NXM0<sup>1</sup> Stan po hemikolektomii lewostronnej z jednolufowym wyłonieniem poprzeczniczy. Appendectomy

Stan po adjuwantowej chth wg FOFOX4<sup>2</sup> do 08.2018.

Rozsiew choroby. 02.2020

HP nr 198/2018 z dnia 6.02.2018

Zstępnicza: Adenocarcinoma exulaceratuin. G2.

Całość obrazu odpowiada stadium B2 wg Astiera i Collera. Wycięto 2 guzy- w I. guz esicy+ 1 węzeł chłonny wolny, oraz guz2- zlepek poprzeczniczy z tkankami otaczającymi, w tym 10 węzłów bez przerzutów

RAS/BRAF 26.03.2020

Nie wykryto mutacji KRAS, NRAS, BRAF.

Stan po 6 seriach Cetuximab+FOFIRI<sup>3</sup>.

W kontrolnym badaniu TK progresja zmian w wątrobie. Nie kwalifikuje się do 11 linii leczenia w ramach PT<sup>4</sup> - otrzymywał FOLFOX 4<sup>5</sup> w adjuwancie. Brak możliwości zastosowania leków antyangiogennych z uwagi na zapisy program lekowego. Zakwalifikowano do chemioterapii wg Kapecytabina w monoterapii 11 linia leczenia choroby rozsianej. W kontrolnym badaniu TK progresja choroby. Zakwalifikowany do III linii leczenia choroby rozsianej LONSURF<sup>6</sup>-dalsza progresja. Badanie NGS Foundation One (FDA approved) wykonane 20 VI 2020 z uwagi na brak odpowiedzi na 1 linię u chorego WT-ERBB2 amplifikacja.

Leczenie rekomendowane (2A) Pertuzumab + Trastuzumab

Wg zaleceń NCCN leczenie chorych z amplifikacją LRBB2 niezależnie od linii leczenia to skojarzenie pertuzumabu z trastuzumabem lub TDM 1. Tego typu leczenie nie jest w Polsce refundowane, nie ma też badan klinicznych, które można by było zaproponować”.

Wraz z wnioskiem dołączonym do zlecenia MZ przekazano także opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr hab. n. med. Piotra Potemskiego: „(...) wnioski opiniuję pozytywnie.

W badaniu II fazy bez grupy kontrolnej MyPathway<sup>7</sup> podwójna terapia anty-HER2 zastosowana u wcześniej leczonych systemowo osób z amplifikacją HER2 pozwoliła na uzyskanie ok. 30% obiektywnych odpowiedzi.”

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21.12.2020 r., produkt leczniczy Perjeta (pertuzumab) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”.

Produkt leczniczy Perjeta (pertuzumab) nie był dotąd przedmiotem oceny Agencji w zbliżonych wskazaniach.

<sup>1</sup> T4NXM0: T4 – guz o każdym wymiarze, który nacieka narząd sąsiadujący, np. pochwę, cewkę moczową, pęcherz; NX – regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione; M0 – przerzut odległy nieobecny

<sup>2</sup> FOFOX4 – schemat chemioterapii: fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna

<sup>3</sup> FOFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan + fluorouracyl + leukoworyna

<sup>4</sup> PT – schemat chemioterapii: cisplatyna, paklitaksel

<sup>5</sup> FOLFOX4 – schemat chemioterapii: oksaliplatyna + leukoworyna + 5-FU (fluorouracyl)

<sup>6</sup> LONSURF: triflurydyna + typiracyl

<sup>7</sup> We wniosku dołączonym do zlecenia MZ nie wskazano danych bibliograficznych do tego badania.

## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja

Rak jelita grubego jest określany zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób jako kody ICD-10: C18-C20:

- **C18 - Nowotwór złośliwy jelita grubego;**
- C19 - Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego;
- C20 - Nowotwór złośliwy odbytnicy

Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ) w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej).

[OT.4331.39.2019, KRN]

### Epidemiologia

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (10%) i drugim u kobiet (9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Różnice w częstości występowania między populacjami są ponad 10-krotne: największą częstość występowania notuje się w Australii i Nowej Zelandii oraz Europie Zachodniej, a najniższą w Afryce i Południowo-Centralnej Azji. Zachorowania występują około 2-krotnie częściej w populacji mężczyzn niż kobiet. Nowotwory jelita grubego są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie powodującą rocznie około 600 000 zgonów (8%).

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe okrężnicy (C18) wynosiła w 2010 roku 9100, z czego u mężczyzn prawie 4 800 i ponad 4 300 u kobiet. Od 1990 roku nastąpił prawie 2-krotny wzrost liczby zachorowań u obu płci. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe okrężnicy występuje po 50 roku życia (94%), przy czym ponad 60% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 65 roku życia). Ryzyko zachorowania raka okrężnicy wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 1,5-2 razy wyższe niż u kobiet.

[OT.4331.39.2019, KRN]

### Rokowanie

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z nowotworami złośliwymi okrężnicy wynosi w Polsce ok. 48,2% u mężczyzn i ok. 48,8% u kobiet.

[KRN]

### **Amplifikacja ERBB2** (alias: HER2)

Gen ERBB2 powszechnie określany jest jako HER2.

[<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ERBB2>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2064>, [ERBB2 gene symbol report | HUGO Gene Nomenclature Committee \(genenames.org\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2064), dostęp dnia: 1.03.2021 r.]

Zmieniona sygnalizacja receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) spowodowana amplifikacją genomu ERBB2 lub mutacjami jest onkogenna i została zaobserwowana w wielu typach raka. Amplifikację dzikiego typu (niezmutowanego) ERBB2 obserwuje się w 15% do 20% raków sutka i podobnym odsetku gruczolakoraków żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego, natomiast w przerzutowym raku jelita grubego (ang. metastatic colorectal cancer, mCRC) amplifikacja ERBB2 występuje w 5% przypadków RAS typu dzikiego.

Badania amplifikacji ERBB2 i mutacji sekwencji w raku jelita grubego sugerują, że HER2 jest celem terapii w tej chorobie – amplifikacja ERBB2 została uznana za cenny cel terapeutyczny w przypadku kombinacji leków skierowanych na HER2.

[Tosi 2020, Ross 2018]

Status receptora HER2 jest jednym z czynników prognostycznych i predykcyjnych przebiegu choroby nowotworowej. Jego nadekspresja jest uznanym, choć drugorzędym markerem złego rokowania. Poziom ekspresji receptora jest oceniany metodą immunohistochemiczną w skali czterostopniowej

jako: 0 i 1+ (negatywne, status ujemny); 2+/++ (o granicznej pozytywności); 3+/+++ (pozytywne, status dodatni/nadekspresja).

[Olszewski 2005]

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia. Z opinii eksperta klinicznego – Konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. M. Krzakowskiego – wynika, że u pacjentów z rozważaną jednostką chorobową można się spodziewać mediany przeżycia całkowitego wynoszącej około 5 miesięcy.

[OT.422.94.2020]

Według stanowisk dr hab. n. med. Barbary Radeckiej oraz dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultantek Wojewódzkich dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionych w raporcie OT.422.7.2020 dot. leku Opdivo (niwolumab), skutkiem następstw raka jelita grubego (ICD-10: C18) są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia. Dodatkowo dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż wymienia także niezdolność do pracy.

[OT.422.7.2020]

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Perjeta]

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 420 mg
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	rak jelita grubego z amplifikacją ERBB2 w stadium choroby rozlanej (ICD-10: C18) <u>Dodatkowe informacje</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia skojarzona z trastuzumabem (pacjent otrzymał zgodę);</li> <li>• wcześniejsze leczenie: leczenie chirurgiczne: hem kolektomia lewostronna, appendektomia; farmakoterapia: adiuwantowa chemioterapia (schemat FOFOX4), Cetuximab + FOFIRI (6 serii), kapecytabina w monoterapii (progresja choroby), LONSURF (dalsza progresja);</li> <li>• progresja zmian w wątrobie.</li> </ul>
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<u>Rak piersi we wczesnym stadium</u> Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w: <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy;</li> <li>• leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy.</li> </ul> <u>Rak piersi z przerzutami</u> Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	1 ampułka 1 raz na 3 tygodnie
<b>Droga podania</b>	dożylnie
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Perjeta (wskazanie off-label).

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów z rakiem jelita grubego z amplifikacją ERBB2 wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.02.2021 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z amplifikacją ERBB2 w stadium choroby rozsiaanej <u>Dodatkowe informacje:</u> pacjenci wcześniej leczeni chemioterapią oraz po III liniach terapii choroby rozsiaanej	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	perjeta (Perjeta) stosowany z skojarzeniem z trastuzumabem	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy),</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• prospektywne badania obserwacyjne,</li> <li>• badania retrospektywne,</li> <li>• serie i opisy przypadków.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• prace pogładowe,</li> <li>• przeglądy niesystematyczne.</li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne w pełnym tekście,</li> <li>• publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych,</li> <li>• badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania),</li> <li>• publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.</li> </ul>

Selekcję badań wykonało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono 2 badania II fazy:

- badanie MyPathway<sup>8</sup> (opisane w 2 odnalezionych publikacjach: Hainsworth 2018, Meric-Bernstam 2019), w którym oceniano wpływ terapii celowanych u pacjentów z zaawansowanymi opornymi na leczenie

<sup>8</sup> **Komentarz analityka Agencji:** w opinii Konsultanta Wojewódzkiego dołączonej do zlecenia MZ powołano się na wyniki badania MyPathway.

guzami litymi (guzy płuc, piersi, okrężnicy i inne) z obecnością zmian molekularnych: w receptorze-2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2), receptorze ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), homolog B1 onkogenu wirusowego mięsaka mysiego V-raf (BRAF) lub inhibitorach szlaku Hedgehog. Celem badania była ocena skuteczności leczenia ukierunkowanego na zmiany molekularne w HER2, BRAF, szlaku Hedgehog lub EGFR w niezarejestrowanych wskazaniach w oparciu o profil molekularny guza. Badanie MyPathway nie zostało jeszcze zakończone.

Ze względu na wnioskowane wskazanie, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki z publikacji Hainsworth 2018 (MyPathway) odnoszące się wyłącznie do subpopulacji ze zmianami w HER2.

W publikacji Meric-Bernstam 2019 przedstawiono zaktualizowany raport dotyczący zastosowania pertuzumabu z trastuzumabem w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego z przerzutami z amplifikacją HER2, pacjentów włączonych do badania MyPathway.

- badanie HERACLES-B (Sartore-Bianchi 2020), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem emtanzyny u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z amplifikacją HER2.

Należy zauważyć, iż gen ERBB2 powszechnie określany jest jako HER2<sup>9</sup> (patrz rozdz. 2.1. niniejszego opracowania).

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę włączonych badań.

**Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu**

Badanie	Metodyka	Populacja
<p><b>MyPathway</b> NCT02091141</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Roche/Genentech</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> autorzy badania zgłosili potencjalne konflikty interesów</p>	<p>Wieloośrodkowe (38 ośrodków w USA), nierandomizowane, otwarte badanie fazy IIa, realizowane metodą koszykową (ang. basket study).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hainsworth 2018: pacjenci włączani od 1.04.2014 r. do 1.11.2016 r.: mediana dla oceny skuteczności wyniosła 9,7 mies. (zakres: 0,3; 22,1);</li> <li>- Meric-Bernstam 2019: pacjenci włączani od 20.10.2014 r. do 22.06.2017 r.: mediana okresu obserwacji: 7,3 mies. (IQR: 3,9-11,4).</li> </ul> </li> <li>• interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>- HER2: pertuzumab (dożylnie, dawka nasycająca: 840 mg, następnie: 420 mg co 3 tyg.) + trastuzumab (dożylnie, dawka nasycająca: 8 mg/kg, następnie: 6 mg/kg co 3 tyg.);</li> <li>- BRAF: vemurafen b;</li> <li>- szlak Hedgehog: vismodegib;</li> <li>- EGFR: erlotynib.</li> </ul> </li> </ul> <p>Oceny odpowiedzi na leczenie dokonywano: przez pierwsze 24 tyg. terapii, po każdym 2 cyklach terapii (w przypadku pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem: co 6 tyg.), a następnie co 12 tyg.</p>	<p>Skrótowa charakterystyka włączonych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u 91,6% stan sprawności wg skali ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) określono jako dobry (0 lub 1 w skali ECOG);</li> <li>• mediana wcześniejszych linii leczenia systemowego: 2,5 (zakres: 0; 9): <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z amplifikacją HER2 z przerzutowym rakiem jelita grubego: 4 (mediana).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hainsworth 2018: 251 (230 włączonych do analizy skuteczności) <ul style="list-style-type: none"> <li>- HER2: 151, w tym: rak jelita grubego: 40, w tym 37 pacjentów z chorobą oporną;</li> </ul> </li> <li>• Meric-Bernstam 2019: 360 <ul style="list-style-type: none"> <li>- HER2, przerzutowy rak jelita grubego: 57</li> </ul> </li> </ul> <p>U 75% (43/57) pacjentów stwierdzono obecność genu KRAS typu dzikiego (ang. KRAS wild-type) – zostali oni zdefiniowani jako pacjenci bez mutacji zidentyfikowanej po badaniach przesiewowych w kierunku KRAS (pacjenci z mutacją w genie KRAS stanowili 23%, a u 2% status KRAS był nieznan)*.</p>
<p><b>HERACLES-B</b> (Sartore-Bianchi 2020)</p> <p><i>Źródła finansowania:</i> AIRC5x1000 special projects 2016-18, Fondazione Oncologia Niguarda and Progetto di Rete-NET-2011-02352137 'Genomic base triage for target therapy in colorectal cancer' Ricerca Sanitaria Finalizzata 2011; Roche</p>	<p>Wieloośrodkowe (5 ośrodków we Włoszech), jednoramienne otwarte badanie fazy II. Do badania włączano pacjentów z rakiem jelita grubego z amplifikacją HER2, u których wystąpiła progresja w trakcie leczenia lub w ciągu 6 miesięcy od leczenia przerzutowego raka jelita grubego zarejestrowanymi standardowymi lekami.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• okres obserwacji: mediana: 7,7 mies. (IQR: 6,8 mies.)</li> <li>• interwencja: pertuzumab (dożylnie, dawka nasycająca: 840 mg, następnie: 420 mg co 3 tyg.) + trastuzumab emtanzyny (dożylnie, 3,6 mg/kg co 3 tyg.)</li> </ul>	<p>Skrótowa charakterystyka włączonych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stan sprawności wg ECOG 0-1: 100%,</li> <li>• wcześniejsze terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba wcześniejszych linii terapii: 3 (zakres: 3-5)</li> <li>- ≥ 4: 48%,</li> <li>- leczenie antyangiogenne: 83%,</li> <li>- terapia penitumabem lub cetuksymabem: 87%.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 31</p>

<sup>9</sup> Źródło: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ERBB2>



Badanie	Metodyka	Populacja
Italia SpA; , Istituto di Candiolo IRCCS  <i>Konflikt interesów: autorzy badania zgłosili potencjalne konflikty interesów</i>	Leczenie kontynuowano do progresji choroby, wystąpienia zdarzenia niepożądanego wymagającego przerwania leczenia, cofnięcia zgody lub decyzji badacza o przerwaniu leczenia.  Zgodnie z protokołem badania, nie było możliwości modyfikacji dawki pertuzumabu, natomiast w przypadku trastuzumaby emtanzyny – była taka możliwość.	

\* Ze względu na fakt, iż u pacjenta, którego dotyczy zlecenie MZ nie zidentyfikowano mutacji w genie KRAS, w niniejszym opracowaniu odstępiono od przedstawienia wyników badania MyPathway dla subpopulacji z mutacją KRAS.

### Ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem we wnioskowanym wskazaniu;
- nie odnaleziono badań porównawczych dla pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem względem innych terapii lekowych we wnioskowanym wskazaniu;
- w odnalezionych badaniach nie oceniano jakości życia pacjentów, ponadto w badaniu HERACLES-B nie odnoszono się do przeżycia całkowitego (OS);
- liczebność populacji w odnalezionych badaniach była niewielka, należy jednak zauważyć, iż zastosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego jest zastosowanie off-label;
- w badaniu HERACLES-B pertuzumab stosowany był w skojarzeniu z trastuzumabem emtanzyny, natomiast zgodnie z treścią zlecenia MZ, pertuzumab ma być stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem;
- w odnalezionych badaniach podczas pierwszego podania pertuzumabu stosowano dawkę nasycającą (840 mg), a każda kolejna dawka wynosiła 420 mg, natomiast we wniosku dołączonym do zlecenia MZ wskazano, iż wnioskowane dawkowanie obejmuje podanie 1 ampułki (tj. 420 mg) 1 raz na 3 tygodnie, bez zastosowania dawki nasycającej.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Analiza skuteczności

- Badanie MyPathway**

#### Hainsworth 2018

W subpopulacji z amplifikacją / nadekspresją HER2, w kohorcie z rakiem jelita grubego 38% pacjentów uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate, ORR – pierwszorzędowy punkt końcowy badania MyPathway). Częściową odpowiedź na leczenie (ang. partial response, PR) stwierdzono u 38% pacjentów, natomiast stabilną chorobę (ang. stable disease, SD) trwającą > 120 dni: u 11%. U żadnego pacjenta nie stwierdzono całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. complete response, CR). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DOR) wyniosła 11 miesięcy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Wyniki analizy skuteczności: subpopulacja z amplifikacją HER2, kohorta z rakiem jelita grubego [badanie MyPathway: Hainsworth 2018]**

Punkt końcowy	Pertuzumab + trastuzumab
CR, n/N (%)	0/37
PR, n/N (%)	14/37 (38)
SD > 120 dni, n/N (%)	4/37 (11)
ORR, % [95% CI]	38 (23; 55)
DOR, mediana mies. (zakres) [95% CI]	11 (< 1; > 16) [2,8; nie osiągnięto]

**Meric-Bernstam 2019**

W publikacji Meric-Bernstam 2019 na dzień 1.08.2017 r. (data odcięcia) 12% (7/57) pacjentów kontynuowało terapię pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem, 32% (18/57) przerwało leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem, ale kontynuowało udział w badaniu, a 56% (32/57) przerwało udział w badaniu. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia (u 96%) była progresja choroby.

Mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) wyniosła 11,5 mies., a u pacjentów bez mutacji KRAS: 14,0 mies. Mediana przeżycia wolnego od progresji (ang. progression free survival, PFS) wyniosła 2,9 mies., a u pacjentów bez mutacji KRAS: 5,3 mies. Natomiast ORR stwierdzono u 32% pacjentów ogółem (rak jelita grubego z amplifikacją HER2), a w subpopulacji bez mutacji KRAS: u 40%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności: pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego z amplifikacją HER2 [badanie MyPathway: Meric-Bernstam 2019]**

Punkt końcowy	Pertuzumab + trastuzumab			
	Populacja ogólna N=57	Brak mutacji KRAS n=43	Liczba wcześniejszych schematów leczenia	
			< 4 n=25	≥ 4 n=32
OS, mediana mies. [95% CI]	11,5 [7,7; nie osiągnięto]	14,0 [8,0; nie osiągnięto]	nie osiągnięto [5,7; nie osiągnięto]	10,3 [7,2; 14,0]
PFS, mediana mies. [95% CI]	2,9 [1,4; 5,3]	5,3 [2,7; 6,1]	2,8 [1,4; 5,6]	3,0 [1,4; 5,7]
ORR, n (%) [95% CI]	18 (32%) [20; 45]	17 (40%) [25; 56]	8 (32%) [15; 54]	10 (31%) [16; 50]
Choroba kontrolowana*, n (%) [95% CI]	25 (44%) [31; 58]	24 (56%) [40; 71]	10 (40%) [21; 61]	15 (47%) [29; 65]
DOR, mediana mies. [95% CI]	5,9 [2,8; 11,1]	6,1 [2,9; 11,1]	5,9 [2,7; nie osiągnięto]	5,9 [2,8; 11,1]

\* Definiowana jako liczba pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią lub stabilną chorobą przez ponad 4 miesiące.

- **Badanie HERACLES-B**

Objektywną odpowiedź na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) stwierdzono u 9,7% pacjentów. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 3 pacjentów, a SD osiągnęło 67,7%. Według autorów badania odsetek kontroli choroby po leczeniu pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem emtanzyny wyniósł 77,4%.

Sześciu pacjentów pozostawało stabilnych przez dalsze 8 miesięcy od momentu odcięcia danych, a trzech z nich jeszcze do 10 miesięcy później.

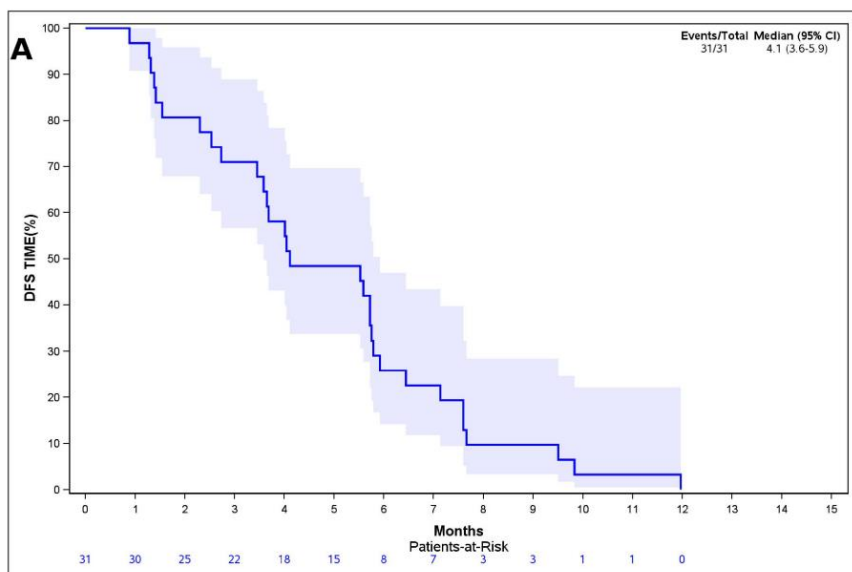
Mediana PFS wyniosła 4,1 miesiąca.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Wyniki analizy skuteczności [Sartore-Bianchi 2020]**

Punkt końcowy	Pertuzumab + trastuzumab emtanzyny N=31
ORR, % [95% CI]	9,7 [0; 28]
PR, n (%)	3
SD, n (%) [95% CI]	21 (67,7%) [50; 85]
Kontrola choroby, %	77,4
PFS, mediana [95% CI]	4,1 [3,6; 5,9]





Ryc. 1. Wyniki analizy skuteczności: czas przeżycia wolny od choroby (ang. disease free survival, DFS) [Sartore-Bianchi 2020]

### Analiza bezpieczeństwa

- **Badanie MyPathway**

#### Merit-Bernstam 2019

Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs) związane z leczeniem zgłoszono u 93% pacjentów, poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events, SAE) związane z leczeniem u 18%, a AEs związane z leczeniem w stopniu 3-4: u 37%. U 5% pacjentów konieczne było zmniejszenie dawki z powodu AEs (jeden pacjent z niedokrwistością, dwóch z utratą masy ciała), a jeden (2%) pacjent przerwał leczenie z powodu AEs (wzrost poziomu bilirubiny).

Najczęstszymi AEs (niezależnie od ciężkości): były biegunka (u 33% pacjentów), zmęczenie (32%) i nudności (30%). Najczęstszymi AEs 3-4. stopnia były: hipokaliemia (5%) i bóle brzucha (5%). AEs związane z leczeniem zgłoszono u 75% pacjentów. U dwóch (4%) z tych pacjentów wystąpiły SAE związane z leczeniem (jeden pacjent miał reakcję związaną z infuzją, a jeden miał dreszcze).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs występujące u  $\geq 10\%$  lub AEs stopnia 4.; pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego z amplifikacją HER2 [badanie MyPathway: Merit-Bernstam 2019]

Punkt końcowy	Pertuzumab + trastuzumab n (%)		
	AEs stopnia 1-2.	AEs stopnia 3.	AEs stopnia 4.
Biegunka	17 (30%)	2 (4%)	0
Zmęczenie	18 (32%)	0	0
Nudności	16 (28%)	1 (2%)	0
Anemia	12 (21%)	2 (4%)	0
Ból brzucha	10 (18%)	3 (5%)	0
Dreszcze	13 (23%)	0	0
Duszność	11 (19%)	1 (2%)	0
Wymioty	10 (18%)	1 (2%)	0
Reakcje związane z infuzją	9 (16%)	1 (2%)	0
Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	7 (12%)	2 (4%)	0

Punkt końcowy	Pertuzumab + trastuzumab n (%)		
	AEs stopnia 1-2.	AEs stopnia 3.	AEs stopnia 4.
Zmniejszenie apetytu	8 (14%)	1 (2%)	0
Wzrost stężenia bilirubiny we krwi	6 (11%)	2 (4%)	0
Kaszel	7 (12%)	0	0
Bezdenność	7 (12%)	0	0
Suchość skóry	6 (11%)	0	0
Obrzęk obwodowy	6 (11%)	0	0
Gorączka	6 (11%)	0	0
Wysypka	6 (11%)	0	0
Hipokaliemia	4 (7%)	2 (4%)	1 (2%)
Zakażenie dróg moczowych	5 (9%)	1 (2%)	1 (2%)
Dysfunkcja lewej komory serca	0	0	1 (2%)

Nie odnotowano żadnego przypadku śmiertelnego AEs związanego z leczeniem. W trakcie badania zmarło 44% pacjentów, zgon nastąpił w wyniku progresji choroby u 22 (39%) pacjentów, a przyczyna była nieznana u trzech (5%) pacjentów.

- **Badanie HERACLES-B**

Związane z leczeniem AEs ≤ 2. stopnia zgłoszono w 84% cykli (N = 296), podczas gdy AEs 3. stopnia wystąpiło tylko u dwóch pacjentów. Nie zgłoszono żadnych AEs stopnia 4. lub 5.

Najczęściej występującymi AEs ogółem (niezależnie od stopnia ciężkości) były: zmęczenie (u 18% pacjentów), hiperbilirubinemia (9%), trombocytopenia (8%), świąd (8%), nudności / wymioty (8%) i ból mięśni (8%). Jedynym AEs 3. stopnia była małopłytkowość, którą stwierdzono u dwóch pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs występujące u ≥ 1% lub AEs stopnia 3. [Sartore-Bianchi 2020]**

Punkt końcowy		Pertuzumab + trastuzumab emtanzyny n (%)	
		AEs stopnia 1-2.	AEs stopnia 3.
AEs laboratoryjne	trombocytopenia	6 (8%)	2
	hiperbilirubinemia	7 (9%)	0
	wzrost ALT	2 (3%)	0
	anemia	2 (3%)	0
	neutropenia	2 (3%)	0
AEs metaboliczne i żywieniowe	anoreksja	4 (5%)	0
	zmęczenie	14 (18%)	0
AEs dermatologiczne	zapalenie spojówek	1 (1%)	0
	zapalenie skóry	5 (6%)	0
	świąd	6 (8%)	0
AEs gastrologiczne	ból brzucha	2 (3%)	0
	biegunka	2 (3%)	0
	nudności / wymioty	6 (8%)	0

Punkt końcowy	Pertuzumab + trastuzumab emtanzyny n (%)	
	AEs stopnia 1-2.	AEs stopnia 3.
Ból mięśni	6 (8%)	0
AEs nerwowe	zaburzenia smaku	3 (4%)
	parestezja kończyn	1 (1%)
Krwawienie z nosa	3 (4%)	0
Kaszel	2 (3%)	0
Gorączka	2 (3%)	0
Nadciśnienie	1 (1%)	0

W przypadku pertuzumabu, zgodnie z protokołem badania, nie było dozwolone zmniejszenie dawki. U 1 pacjenta zareportowano przedawkowanie pertuzumabu: pacjent otrzymał 138% planowanej dawki pertuzumabu, jednak nie doszło do toksyczności. Natomiast w odniesieniu do trastuzumabu emtanzyny: 2/31 pacjentów wymagało zmniejszenia dawki trastuzumabu emtanzyny przy całkowitej intensywności dawki 97,9%.

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Informacje na podstawie ChPL

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 30\%$ ) były: biegunka, łysienie, nudności, uczucie zmęczenia, neutropenia i wymioty. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 wg NCI-CTCAE ( $\geq 10\%$ ) były: neutropenia i gorączka neutropeniczna.

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie nosogardła;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: gorączka neutropeniczna (w tym zakończone zgonem), neutropenia, leukopenia, anemia;
- zaburzenia układu immunologicznego: reakcja na wlew (w tym zakończone zgonem);
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie apetytu;
- zaburzenia psychiczne: bezsenność;
- zaburzenia układu nerwowego: neuropatia obwodowa, bóle głowy, zaburzenia smaku, obwodowa neuropatia czuciowa, zawroty głowy, parestezje;
- zaburzenia oka: zwiększone łzawienie;
- zaburzenia naczyniowe: uderzenia gorąca;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: kaszel, krwawienie z nosa, duszność;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, niestrawność, ból brzucha;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie, wysypka, choroby paznokci, świąd, suchość skóry;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból mięśni, ból stawów, ból kończyn;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zapalenie śluzówki, obrzęki obwodowe, gorączka, zmęczenie, astenia.

## **4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab). Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 23.02.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)* [<https://ptok.pl/>]
- ogólnoeuropejskie:
  - *European Society for Medical Oncology (ESMO)* [<https://www.esmo.org/>]
  - *European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)*: [<https://www.estro.org/>];
  - *European Cancer Organisation (ECO)*: [<https://www.europecancer.org/>];
  - *European Association for Cancer Research (EACR)*: [<https://www.eacr.org/>];
  - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*: [<https://www.eortc.org/>]
- ogólnosiwiatowe:
  - *International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP)* [<https://www.isopp.org/>]
  - *International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM)*: [<https://www.isobm.org/>]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną polską oraz jedną europejską rekomendację. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia paliatywnego pacjentów z nowotworem jelita grubego</b></p> <p><u>Uwagi ogólne</u></p> <p>U chorych na przerzutowego raka jelita grubego zasadnicze znaczenie ma ustalenie, czy istnieje możliwość przeprowadzenia radykalnego leczenia miejscowego, zarówno w obrębie zmiany pierwotnej, jak i w odniesieniu do przerzutów. Dlatego u wielu chorych, u których leczenie miejscowe jest możliwe, w zależności od umiejscowienia przerzutów, niezbędne jest uzyskanie opinii chirurga z doświadczeniem w operacjach wątroby lub torakochirurga. W takich sytuacjach leczenie miejscowe z reguły kojarzy się z leczeniem systemowym i u części chorych możliwe jest uzyskanie wieloletnich przeżyć (IV, A).</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia systemowego, poza informacjami o wydolności narządowej (m.in. morfologia, badania biochemiczne oceniające czynność wątroby i nerek), u chorych, u których planowana jest terapia co najmniej dwulekowa, niezbędne jest przeprowadzenie diagnostyki molekularnej (stan eksonów 2.–4. Genów KRAS i NRAS, mutacje V600 BRAF), stanowiącej warunek dołączenia leku biologicznego i dającej także informacje prognostyczne (niekorzystne rokowanie u chorych z mutacją V600 BRAF) (I, A).</p> <p>W chorobie uogólnionej, kiedy radykalne leczenie operacyjne (włączając w to metastazektomię) nie jest możliwe, systemowa terapia wpływa na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (I, A).</p> <p>Mediana czasu przeżycia chorych włączanych do badań klinicznych z randomizacją, oceniających leczenie systemowe pierwszej linii, na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat ulegała stopniowej poprawie, wynosząc około 12 miesięcy dla monoterapii fluoropirymidyną, kilkanaście miesięcy dla chemioterapii wielolekowej, aż do ponad 2 lat dla chemioterapii wielolekowej z lekiem biologicznym. Na poprawę rokowania istotny wpływ ma możliwość zastosowania kilku linii leczenia, a nie tylko rodzaj terapii pierwszej linii (I, A).</p> <p><u>Leczenie drugiej i kolejnych linii</u></p> <p>Decyzja o zastosowaniu leczenia drugiej linii zależy w największym stopniu od stanu sprawności chorych oraz wartości wskaźników czynności ważnych narządów (IV, A).</p> <p>Schemat leczenia zależy od tego, jakie leki były wykorzystywane w terapii pierwszej linii (I, A). Zasadą jest zmiana leku cytotoksycznego, tj. oksaliplatinę, na irynotekanę a bo odwrotnie i podanie go łącznie z fluoropirymidyną (jeśli w pierwszej linii podawano FOLFOX lub XELOX, to w drugiej linii podaje się FOLFIRI i na odwrót).</p> <p>Dla niektórych skojarzeń leków antyangiogennych z chemioterapią w badaniach III fazy wykazano wpływ na niewielkie (różnice w medianach w przybliżeniu 1,5–2,0 miesięcy) wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (bewacyzumab z FOLFOX, aflibercept z FOLFIRI i ramucyrumab z FOLFIRI) (I, A).</p> <p>Jeśli w pierwszej linii stosowany był bewacyzumab, kontynuacja podawania tego leku wraz ze zmianą chemioterapii także wpływa na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z wyłącznie zmianą chemioterapii (I, B).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W badaniach III fazy nie wykazano, aby lek anty-EGFR dołączony do chemioterapii drugiej linii z irynotekaniem wpływał na wydłużenie czasu ogólnego przeżycia — zaobserwowano jedynie nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (różnica w medianach 2 miesiące w badaniu oceniającym panitumumab dołączony do FOLFIRI i 1,4 miesiąca w badaniu oceniającym cetuksymab dołączony do irynotekanu) oraz zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio o 25 i 12 pkt procentowych) (I, C).</p> <p>W grupie chorych leczonych wcześniej fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną wykazano w badaniu III fazy EPIC, że monoterapia cetuksymabem wpływa na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym (różnica w medianach 4,7 miesiąca) i poprawę jakości życia (I, A).</p> <p>W badaniu III fazy ASPECCT udowodniono, że panitumumab jest nie gorszy od cetuksymabu i zachowuje 82–130% wpływu cetuksymabu na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia wykazanego w badaniu EPIC (I, A).</p> <p>U chorych, którzy wcześniej otrzymali wszystkie dostępne — standardowo wykorzystywane — leki, triflurydyna z typiracylem oraz regorafenib wpływają na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo (różnica w medianach &lt; 2 miesięcy) (I, A).</p> <p>W badaniach II fazy bez grupy kontrolnej wśród wcześniej leczonych systemowo chorych z guzami wykazującymi cechy niestabilności m krosatelitarnej lub z zaburzeniami czynności genów naprawy DNA wykazano, że immunoterapia pembrolizumabem lub niwolumabem, a także niwolumabem z ipilimumabem umożliwia uzyskanie 20–50% obiektywnych odpowiedzi, odsetka rocznych przeżyć bez progresji wynoszącego ok. 70% i odsetka przeżyć ogólnych na poziomie ok. 80% (III, A)</p> <p>W badaniu III fazy przeprowadzonym u wcześniej leczonych systemowo chorych (około połowa z nich otrzymywała irynotekan) z obecną mutacją BRAF V600 wykazano, że połączenie enkorafenibu, binimetynibu i cetuksymabu, a także terapia dwulekowa enkorafenibem z cetuksymabem wpływają na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (różnice w medianach odpowiednio 3,6 miesiąca i 3,0 miesiące) w porównaniu z cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią zawierającą irynotekan (II, A).</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>I. Dowody z co najmniej jednego dużego badania z randomizacją o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy dobrze prowadzonych badań z randomizacją bez różnorodności.</i></p> <p><i>II. Małe badania z losowym doбором chorych lub duże próby losowe z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) albo metaanaliza takich prób lub prób z wykazami niejednorodności.</i></p> <p><i>III. Prospektywne badania kohortowe.</i></p> <p><i>IV. Retrospektywne badania kohortowe lub analizy przypadków.</i></p> <p><i>V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p><i>A. Silne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną — postępowanie zdecydowanie zalecane.</i></p> <p><i>B. Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną — postępowanie ogólnie zalecane.</i></p> <p><i>C. Niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność lub korzyść, które nie przewyższają ryzyka bądź wad (zdarzenia niepożądane, koszty) — zazwyczaj niezalecane.</i></p> <p><i>D. Umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystny wynik — zazwyczaj niezalecane.</i></p> <p><i>E. Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystny wynik — zdecydowanie niezalecane</i></p>
<p><b>ESMO 2016 (Europa)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenie zaawansowanego nowotworu jelita grubego</b></p> <p><u>Leczenie trzeciej linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z RAS typu dzikiego i BRAF typu dzikiego nieleczonych wcześniej anty-EGFR należy rozważyć terapię cetuksymabem lub panitumumabem <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cetuksymab i panitumumab są równie aktywne jako leki w monoterapii [I,A]</li> <li>○ Połączenie cetuksymabu z irynotekaniem jest bardziej aktywne niż sam cetuksymab u pacjentów opornych na irynotekan [II, B]</li> <li>○ Nie ma jednoznacznych dowodów na zastosowanie alternatywnego przeciwciała EGFR, jeśli pacjent jest oporny na jedno z anty EGFR [I, C].</li> </ul> </li> <li>• Regorafenib jest zalecany u pacjentów leczonych wcześniej fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem, bewacyzumabem oraz u pacjentów z RAS typu dzikiego z anty EGFR [I, B] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Regorafenib wykazał przewagę nad placebo pod względem OS, chociaż istnieją obawy dotyczące toksyczności u pacjentów w słabym stanie</li> </ul> </li> <li>• Triflurydyna / typiracyl to nowa opcja dla pacjentów leczonych wstępnie fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem, bewacyzumabem oraz u pacjentów z RAS typu dzikiego z przeciwciałami EGFR [I, B]</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów</u></p> <p><i>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II – małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem ryzyka błędu systematycznego lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>Stopień rekomendacji</u></p> <p><i>A – silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi –postępowanie silnie rekomendowane</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną –postępowanie generalnie rekomendowane</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania –postępowanie opcjonalne</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych –generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane</i></p> <p><i>E – silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych –postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane</i></p>

*PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, ESMO – European Society for Medical Oncology*

W żadnej z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem u pacjentów z rakiem jelita grubego.

Biorąc pod uwagę, że w populacji docelowej niniejszej analizy terapia skojarzona pertuzumab z trastuzumabem stanowiłaby IV linię leczenia, a odnalezione wytyczne nie odnoszą się do postępowania po niepowodzeniu III linii leczenia można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.



## 6. Konkurencyjność cenowa

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

W załączonym do zlecenia wniosku wskazano, iż terapia ma trwać 3 miesiące (~90 dni) i ma obejmować 3 ampułki à 420 mg. Dawkowanie wg wniosku wynosi: „1 ampułka 1 raz na 3 tygodnie”<sup>10</sup>, co pozwala łącznie na 63 dni leczenia. Wnioskowana ilość opakowań nie pokrywa zapotrzebowania wynikającego z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania i planowanego czasu terapii (brakuje 1 ampułki).

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 18.02.2021 r.) produkt leczniczy Perjeta (pertuzumab) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

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

**Tabela 10. Ceny i koszty produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab)**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3. cykli terapii [PLN]
<b>ilość leku zgodnie z wnioskiem MZ (3 ampułki)</b>		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	■■■■■ <sup>A</sup>	■■■■■ (netto) / ■■■■■ (brutto) <sup>A</sup>
Obwieszczenie MZ z dnia 18.02.2021 r.	11 566,80 <sup>B</sup>	34 700,4 <sup>B</sup>
<b>ilość leku umożliwiająca leczenie przez czas zgodny z wnioskiem MZ (4 ampułki)</b>		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	■■■■■ <sup>A</sup>	■■■■■ (netto) / ■■■■■ (brutto) <sup>A</sup>
Obwieszczenie MZ z dnia 18.02.2021 r.	11 566,80 <sup>B</sup>	46 267,2 <sup>B</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%))

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli terapii produktem leczniczym Perjeta (pertuzumab) wynosi: ■■■■■ PLN brutto. Natomiast koszt 3 cykli terapii według obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2021 r. wynosi 34,7 tys. PLN brutto

Powyższe obliczenia nie uwzględniają kosztów zastosowania transtuzumabu.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leku, długości terapii, a także konieczności zastosowania dawki nasycającej pertuzumabu podczas pierwszego podania leku.

<sup>10</sup> W odnalezionych badaniach sposób dawkowania pertuzumabu obejmował zastosowanie podczas pierwszego podania dawki nasycającej (tj. 840 mg pertuzumabu, co odpowiada 2 ampułkom leku Perjeta), co odpowiada dawkowaniu wskazanemu w ChPL Perjeta (dla zarejestrowanych wskazań, tj. leczenia raka piersi).

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Brak jest danych dotyczących liczby pacjentów z rakiem jelita grubego ze amplifikacją genu ERBB2, u których terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem stanowiłaby IV linię leczenia.

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.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

Hainsworth 2018	Hainsworth J.D., et al.: Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study. <i>J Clin Oncol</i> 2018; 36: 536-542. DOI: <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3780">https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3780</a> .
Meric-Bernstam 2019	Meric-Bernstam F., et al.: Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. <i>Lancet Oncol.</i> , 2019; 20(4): 518-530. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30904-5">http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30904-5</a> .
Sartore-Bianchi 2020	Sartore-Bianchi A., et al.: Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial. <i>ESMO Open</i> , 2020; 5(5): e000911. doi:10.1136/esmoopen-2020-000911.

### Rekomendacje kliniczne

ESMO 2016	Van Cutsem et al.: ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. <i>Annals of Oncology</i> 27: 1386–1422, 2016.
PTOK 2020	Potemski P. i in.: Wytoczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka okrężnicy (C18) i zagięcia esiczo-odbytniczego (C19). <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja</i> 2020, tom 6, nr 4.

### Pozostałe publikacje

ChPL Perjeta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Perjeta (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 8.06.2020 r.)
KRN	Strona Krajowego Rejestru Nowotworów: <a href="http://onkologia.org.pl/">http://onkologia.org.pl/</a>
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.
Olszewski 2005	W.P. Olszewski: Status HER2 w raku piersi – informacje praktyczne dla lekarzy, <i>Nowa Medycyna</i> 1/2005 <a href="http://www.czytelniamedyczna.pl/1291,status-her2-w-raku-piersi-informacje-praktyczne-dla-lekarzy.html">http://www.czytelniamedyczna.pl/1291,status-her2-w-raku-piersi-informacje-praktyczne-dla-lekarzy.html</a>
OT.422.7.2020	AOTMiT: Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C18-C20). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 12 lutego 2020 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6548-18-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6548-18-2020-zlc</a>
OT.422.94.2020	AOTMiT: Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C20). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Data ukończenia: 19.08.2020 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6905-182-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6905-182-2020-zlc</a>
OT.4331.39.2019	AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją leku Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”. Analiza weryfikacyjna Agencji; data ukończenia: 3 października 2019 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6199-165-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6199-165-2019-zlc</a>
Ross 2018	Ross J.S., et al.: Targeting HER2 in Colorectal Cancer: The Landscape of Amplification and Short Variant Mutations in ERBB2 and ERBB3. <i>Cancer</i> . 2018; 124(7): 1358–1373. doi: 10.1002/cncr.31125.
Tosi 2020	Tosi F., et al.: Long-term clinical outcome of trastuzumab and lapatinib for HER2-positive metastatic colorectal cancer. <i>Clinical Colorectal Cancer</i> 2020; doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.06.009">https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.06.009</a> .

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 18.02.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
25	((("pertuzumab" [Supplementary Concept]) OR ((((((pertuzuma*[Title/Abstract]) OR (Perjeta[Title/Abstract])) OR (RG-1273[Title/Abstract])) OR (rhumab 2C4[Title/Abstract])) OR (rhumab-2C4[Title/Abstract])) OR (Omnitarg[Title/Abstract]))) AND (("Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR (((("Neoplasms"[Mesh] OR (((cancer*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract])) AND (((Colorect*[Title/Abstract]) OR (colon*[Title/Abstract])) OR ("Intestine, Large"[Mesh])))))	50
24	("pertuzumab" [Supplementary Concept]) OR ((((((pertuzuma*[Title/Abstract]) OR (Perjeta[Title/Abstract])) OR (RG-1273[Title/Abstract])) OR (rhumab 2C4[Title/Abstract])) OR (rhumab-2C4[Title/Abstract])) OR (Omnitarg[Title/Abstract]))	1,171
23	(((((pertuzuma*[Title/Abstract]) OR (Perjeta[Title/Abstract])) OR (RG-1273[Title/Abstract])) OR (rhumab 2C4[Title/Abstract])) OR (rhumab-2C4[Title/Abstract])) OR (Omnitarg[Title/Abstract]))	1,049
22	Omnitarg[Title/Abstract]	20
21	rhumab-2C4[Title/Abstract]	11
20	rhumab 2C4[Title/Abstract]	11
18	RG-1273[Title/Abstract] - Schema: all	0
17	Perjeta[Title/Abstract]	31
16	pertuzuma*[Title/Abstract]	1,045
15	"pertuzumab" [Supplementary Concept]	583
14	("Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR (((("Neoplasms"[Mesh] OR (((cancer*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract])) AND (((Colorect*[Title/Abstract]) OR (colon*[Title/Abstract])) OR ("Intestine, Large"[Mesh]))	362,054
13	((("Neoplasms"[Mesh] OR (((cancer*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract])) AND (((Colorect*[Title/Abstract]) OR (colon*[Title/Abstract])) OR ("Intestine, Large"[Mesh]))	315,655
12	("Neoplasms"[Mesh] OR (((cancer*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract]))	4,335,496
11	((cancer*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract])	3,142,181
10	((Colorect*[Title/Abstract]) OR (colon*[Title/Abstract])) OR ("Intestine, Large"[Mesh])	678,273
9	"Neoplasms"[Mesh]	3,424,284
8	carcinoma*[Title/Abstract]	690,33
7	neoplasm*[Title/Abstract]	282,694
6	tumor*[Title/Abstract]	1,517,237
5	cancer*[Title/Abstract]	1,891,030
4	"Intestine, Large"[Mesh]	138,209
3	colon*[Title/Abstract]	490,715
2	Colorect*[Title/Abstract]	159,409
1	"Colorectal Neoplasms"[Mesh]	206,737