



IGNORANTIA NOCET

Enhertu[®] (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o.

Warszawa, 21.11.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszeko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 21.11.2022 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.52.2022.KO.3. Pierwotnie analiza została zakończona 18 lutego 2022 r. W ramach uzupełnienia do APD dodano wytyczne *NCCN 2022 v4* oraz rekomendacje finansowe *CADTH 2022*, *HAS 2022* i *SMC 2021*.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie.....	7
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	10
3. Problem zdrowotny – rak piersi	11
3.1. Populacja docelowa.....	11
3.2. Definicja i klasyfikacja.....	12
3.3. Etiologia i patogenezę	16
3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby	17
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	19
3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą	21
4. Aktualne postępowanie medyczne	23
4.1. Wytyczne kliniczne	23
4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	37
4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza.....	40
5. Interwencja – trastuzumab derukstekan	43
5.1. Rekomendacje finansowe	46
5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji	46
5.1.2. Rekomendacje AOTMiT	51
6. Uzasadnienie wyboru komparatora	51

6.1. Opis komparatorów	54
7. Efekty zdrowotne	63
8. Rodzaj i jakość dowodów	69
9. Kierunki analiz – PICOS	70
10. Załączniki	73
10.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	73
11. Spis tabel	74
13. Bibliografia.....	75

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DALY	ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> – wskaźnik lat życia skorygowanych niepełnosprawnością
DCIS	ang. <i>ductal carcinoma in situ</i> – przedinwazyjny przewodowy rak piersi
DOC	docetaksel
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ER	receptor estrogenowy
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HER2	ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HT	hormonoterapia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	ang. <i>intravenous</i> - dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IHC	immunohistochemiczny
ISH	ang. <i>in situ hybridization</i> – hybrydyzacja <i>in situ</i>
IVD	ang. <i>in vitro diagnostic</i> – diagnostyka <i>in vitro</i>
KAP	kapecytabina
LAP	lapatynib
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – nie określone
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – odsetek obiektywnych odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PAK	paklitaksel
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PER	pertuzumab
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PgR	receptor progesteronowy
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
RTG	rentgen
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
T-DM1	trastuzumab emtanzyna
TK	tomografia komputerowa
TKI	ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> – inhibitor kinazy tyrozynowej
TRA	trastuzumab
T-DXd	trastuzumab derukstekan
TTP	ang. <i>time to progression</i> – czas do wystąpienia progresji choroby
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)
WIN	winorelbina
YLD	ang. <i>Years Lived with Disability</i> – liczba lat z niepełnosprawnością
YLL	ang. <i>Years of Life Lost</i> – utracona liczba lat życia

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).*

Celem APD dla leku Enhertu® (TRA, trastuzumab derukstekan) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS:

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

POPULACJA

Trastuzumab derukstekan zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)* jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2.

Lek Enhertu® ma być finansowany w Polsce w ramach Programu lekowego leczenia chorych na raka piersi trastuzumabem derukstekanem (ICD-10 C 50). Refundacja w ramach Programu lekowego umożliwi systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Enhertu® zgodnie z zapisami Programu lekowego obejmuje leczenie przerzutowego raka piersi w drugiej, trzeciej lub czwartej linii leczenia.

Rak piersi (ICD-10: C50; nowotwór złośliwy sutka) to nowotwór złośliwy, wywodzący się z tkanki nabłonkowej, zlokalizowanej w przewodach lub zrazikach gruczołu sutkowego. Przyczyna większości zachorowań na raka piersi jest nieznana. Uwarunkowane dziedzicznymi mutacjami podłoże raka piersi dotyczy 5–10% chorych. Najwyższa predyspozycja wiąże się najczęściej z obecnością mutacji w genach supresorowych o wysokiej penetracji: BRCA1 i BRCA2.

Brak podjęcia leczenia w przebiegu nowotworu piersi prowadzi do zgonu. Cechy biologiczne raka piersi będą decydowały o tempie jego wzrostu, o rozległości, a także o intensywności zniszczeń, jakie dotkną tkanki. Kluczowy wpływ na rokowanie ma wczesne wykrycie raka piersi oraz określenie jego typu i stopnia zaawansowania.

Na podstawie oceny ekspresji genów wyróżnia się 5 biologicznych podtypów raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER2, bazalny i „typu normalnej piersi”. Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 jest wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2.

Rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (18 529 zachorowań w 2017 r.; standaryzowany współczynnik zachorowalności 53/100 000). Liczba zachorowań na raka piersi u mężczyzn wynosi około 140 przypadków rocznie. Rak piersi jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (6 670 zgonów w 2017 r.; standaryzowany współczynnik umieralności 15/100 000).

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Nieresekcyjny lub przerzutowy rak piersi jest nieuleczalny, a terapia ma na celu jedynie zatrzymanie postępu choroby, przedłużenie życia oraz utrzymanie lub poprawę jakości życia tak długo, jak to możliwe. Leczenie trwa tak długo, jak jest skuteczne. Jednak obecnie w ramach *Programu lekowego leczenia chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)* w przypadku raka przerzutowego chorzy mogą otrzymać nie więcej niż 3 linie leczenia. Przerzutowy rak piersi HER2+ jest chorobą agresywną, a u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej rokowanie w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie jest niekorzystne. W przypadku przerzutowego raka piersi progresja po leczeniu pierwszej linii stanowi czynnik rokowniczy krótszego czasu przeżycia. U chorych bardziej przeleczonych szansa na odpowiedź na leczenie w kolejnej linii jest mniejsza, a szacowana mediana przeżycia chorych stosujących III linię leczenia w przerzutowym HER2+ raku piersi wynosi 3-6 miesięcy). W analizowanej grupie chorych (druga i kolejne linie leczenia) istnieje zatem wysoce niezaspokojona potrzeba wprowadzenia kolejnej, skutecznej terapii anty-HER2, które może przedłużyć przeżycie chorych przy akceptowalnej tolerancji i jakości życia.

Opublikowanie wyników badania *DESTINY-Breast03 dla trastuzumabu derukstekanu*, w którym uzyskano wysoce istotną klinicznie i statystycznie poprawę w PFS w porównaniu z grupą stosującą T-DM1, wpłynęło na zmianę paradygmatu leczenia chorych z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi (*NCCN 2022, ESMO 2021*) trastuzumab derukstekan stał się preferowaną opcją terapeutyczną. Ponadto, 31.01.2022 roku została opublikowana lista TOP 10 ONKO, stanowiąca zestawienie priorytetów w procesach refundacyjnych w obszarze onkologii, gdzie zgodnie z opinią ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej na 1. miejscu umieszczony został T-DXd. W związku z tym koniecznym wydaje się zapewnienie chorym w Polsce dostępu do tej terapii.

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">INTERWENCJA</p>	<p>Trastuzumab derukstekan, który jest koniugatem leku z przeciwciałem ukierunkowanym na HER2. Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu® wynosi 5,4 mg/kg podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Zarówno najnowsze wytyczne europejskie <i>ESMO 2021</i>, jak i amerykańskie <i>NCCN 2022</i> wskazują terapię trastuzumabem derukstekanem jako jedyną preferowaną opcję terapeutyczną w 2. linii leczenia HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi, bądź w dalszych liniach, jeśli nie został wykorzystany w 2. linii. W rekomendacji <i>NICE 2021</i> wskazano, że eksperci kliniczni uznali trastuzumab derukstekan za lek innowacyjny. Komitet uznał, że trastuzumab derukstekan może przynieść chorym znaczne korzyści. Do podobnych wniosków doszli eksperci <i>CADTH</i>, uwzględniając w rekomendacji znaczenie wyników badania <i>DESTINY-Breast03</i>, zgodnie z którymi Enhertu® opóźnia postęp choroby oraz posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">KOMPARATOR</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.</p> <p>Jako technologię alternatywną dla trastuzumabu derukstekanu w rozpatrywanym wskazaniu tj. w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, w drugiej, trzeciej lub czwartej linii leczenia wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skojarzenie lapatynib + kapecytabina; • trastuzumab emtanzyne; • chemioterapię (np. winorelbina, paklitaksel, karboplatyna, kapecytabina). <p>Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT</i>.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>W ramach <i>Analizy klinicznej</i> dla leku Enhertu® (trastuzumab derukstekan), stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematy leczenia, raportowane będą m.in. następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">METODYKA</p>	<p>Badania pierwotne i wtórne porównujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.</p>

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2016], pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać Analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Enhertu® (T-DXd trastuzumab derukstekan) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z HER2+ (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) przerzutowym rakiem piersi jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS:

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);

- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny – rak piersi

3.1. Populacja docelowa

Trastuzumab derukstekan zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Enhertu®*, w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2 [ChPL Enhertu®].

Chorzy leczeni trastuzumabem derukstekanem powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni status nowotworu, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek $\geq 2,0$ według hybrydyzacji *in situ* (ISH) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) dokonanej przy pomocy wyrobu medycznego do 3 diagnostyki *in vitro* (IVD) z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu [ChPL Enhertu®].

Lek Enhertu® ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenia chorych na raka piersi trastuzumabem derukstekanem (ICD-10 C 50)*. Refundacja w ramach *Programu lekowego* umożliwi systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Enhertu® zgodnie z zapisami *Programu lekowego* obejmuje leczenie przerzutowego raka piersi w drugiej, trzeciej lub czwartej linii leczenia.

Kryteria kwalifikacji do *Programu lekowego* obejmują m.in.:

- potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi:
 - a) uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub

b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);

- udokumentowaną nadekspresję receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikację genu HER2 (wynik /+ w badaniu ISH).

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywaną jednostkę chorobową (rak piersi).

3.2. Definicja i klasyfikacja

Rak piersi (ICD-10¹: C50; nowotwór złośliwy sutka) to nowotwór złośliwy, wywodzący się z tkanki nabłonkowej, zlokalizowanej w przewodach lub zrazikach gruczołu sutkowego. Jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym oraz drugą – po raku płuc – przyczyną zgonów pochodzenia nowotworowego wśród kobiet w Polsce. Dużo rzadziej występuje wśród mężczyzn – jest to około 100-140 przypadków zachorowań rocznie [PTOK 2020, Szczeklik 2020].

Niekontrolowana ekspresja receptorów dla odgrywających kluczową rolę w kwestii różnicowania się komórek czynników wzrostu czy ich ścieżek przekazywania sygnałów jest bezpośrednią przyczyną wzrostu nowotworu. Jednym z receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu jest protoonkogen HER2 – jego amplifikację obserwuje się u 10-40% chorujących na nowotwór piersi (zarówno w postaci *in situ*, jak i inwazyjnej). Podczas gdy w normalnych warunkach kontroluje on wzrost i różnicowanie się komórek, jego nadekspresja czy amplifikacja prowadzi do 10-100-krotnego wzrostu liczby monomerów na powierzchni komórki [Kraśńska 2003].

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację nowotworów piersi wg WHO.

Tabela 1.
Klasyfikacja nowotworów piersi wg WHO

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
Łagodne zmiany proliferacyjne i prekursorowe	<ul style="list-style-type: none"> • zwykła hiperplazja przewodowa; • zmiany walcowatokomórkowe (z włączeniem płaskiej atypii nabłonkowej); • atypowa hiperplazja przewodowa

¹ Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
Gruźlica i łagodne zmiany stwardniające	<ul style="list-style-type: none"> gruczołistość stwardniająca; gruczołistość apokrynowa; blizna promienista/złożona zmiana stwardniająca; mikrogruczołowa
Gruźlaki	<ul style="list-style-type: none"> gruczołek cewkowy; gruczołek mleczny; gruczołek przewodowy.
Guzy nabłonkowo-mięśniowo-nabłonkowe	<ul style="list-style-type: none"> gruczołek wielopostaciowy; <i>Adenomyoepithelioma</i> NOS²; <i>Adenomyoepithelioma</i> z rakiem; Rak nabłonkowo-mięśniowonabłonkowy
Zmiany brodawkowe	<ul style="list-style-type: none"> brodawczak wewnątrzprzewodowy; rak przewodowy <i>in situ</i>, brodawkowy; otorebkowany rak brodawkowy; otorebkowany rak brodawkowy z naciekaniami; lity rak brodawkowy <i>in situ</i>; lity rak brodawkowy z naciekaniami wewnątrzprzewodowy rak gruczołowy brodawkowy z naciekaniami;
Nienaciekające neoplazje zrazikowe	<ul style="list-style-type: none"> atypowa hiperplazja zrazikowa; rak zrazikowy <i>in situ</i> NOS <ul style="list-style-type: none"> - klasyczny rak zrazikowy <i>in situ</i> (typ A i B); - <i>florid lobular carcinoma in situ</i>; - rak zrazikowy <i>in situ</i>, pleomorficzny
Rak przewodowy <i>in situ</i> (DCIS)	<ul style="list-style-type: none"> rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS <ul style="list-style-type: none"> - DCIS (przebiegowy przewodowy rak piersi z niskim stopniem jądrowym); - DCIS ze średnim stopniem jądrowym - DCIS z wysokim stopniem jądrowym
Naciekający rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> rak naciekający przewodu NOS; rak onkocytny; rak bogatołuszczowy; rak bogatoglikogenowy; rak łojowy; rak zrazikowy NOS; gruczołorak śluzowy; torbielakogruźlakorak śluzowy NOS; rak mikrobrodawkowy naciekający piersi; gruczołorak apokrynowy; rak metaplastyczny NOS.
Nowotwory rzadkie oraz typu gruczołu ślinowego	<ul style="list-style-type: none"> <i>Acinar cell carcinoma</i>; <i>Adenoid cystic carcinoma</i>; Klasyczny <i>adenoid cystic carcinoma</i>; Lito-bazaloidny <i>adenoid cystic carcinoma</i>; <i>Adenoid cystic carcinoma</i> z transformacją <i>high-grade</i>; Rak wydzielniczy; Rak mukoepidermalny; Gruźlakorak polimorficzny (złośliwy <i>tumor mixtus</i>); Rak wysokokomórkowy z odwróconą polaryzacją.
Nowotwory neuroendokryne	<ul style="list-style-type: none"> Nowotwór neuroendokryny NOS; Nowotwór neuroendokryny, stopień 1;

² nieokreślony

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
	<ul style="list-style-type: none"> • Nowotwór neuroendokryny, stopień 2; • Rak neuroendokryny NOS; • Rak neuroendokryny, drobnokomórkowy; • Rak neuroendokryny, wielkokomórkowy.
Nowotwory włókniostonabłonkowe i błędniaki (<i>hamartoma</i>) piersi	<ul style="list-style-type: none"> • Błędniak (<i>hamartoma</i>); • Gruczolakowłóknik NOS; • Guz liściasty NOS; • <i>Periductal stromal tumor</i>; • Guz liściasty łagodny; • Guz liściasty graniczny; • Guz liściasty złośliwy
Nowotwory brodawki piersiowej	<ul style="list-style-type: none"> • Syringoma NOS; • Gruczolak brodawki piersiowej; • Choroba Pageta.
Nowotwory mezenchymalne piersi	<ul style="list-style-type: none"> • Nowotwory naczyniowe; • Nowotwory fibroblastyczne i miofibroblastyczne; • Nowotwory osłonek nerwów obwodowych; • Nowotwory mięśni gładkich; • Nowotwory komórek tłuszczowych; • Inne nowotwory mezenchymalne i stany nowotworopodobne
Nowotwory hematolimfoidalne piersi	<ul style="list-style-type: none"> • <i>MALT lymphoma</i>; • <i>Follicular lymphoma NOS</i>; • <i>Diffuse large B-cell lymphoma NOS</i>; • <i>Burkitt lymphoma NOS/Acute leukemia, Burkitt type</i>; • <i>Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma</i>.
Nowotwory piersi u mężczyzn	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gynecomastia</i>; • <i>Florid gynecomastia</i>; • <i>Fibrous gynecomastia</i>; • Rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS; • Rak przewodowy <i>in situ</i>; • Rak zrazikowy <i>in situ</i>; • Choroba Pageta brodawki piersiowej; • Naciekający rak przewodowy NOS.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *PTOK 2020*

Ze względu na stopień zaawansowania choroby, możemy wyróżnić:

- wczesny rak piersi – guz nie rozprzestrzenił się poza piers i węzły chłonne pachowe (znany również jako rak piersi w stopniu 0-IIA);
- miejscowo zaawansowany rak piersi – guz rozprzestrzenił się do pobliskich tkanek lub węzłów chłonnych (stopień IIB-III);
- przerzutowy rak piersi – guz rozprzestrzenił się do innych części ciała, takich jak kości, wątroba lub płuca (stopień IV). Guzy w odległych miejscach nazywane są przerzutami.
- zaawansowany rak piersi – termin używany do opisu zarówno miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi, jak i przerzutowego raka piersi [AOTMiT 2021].

Ze względu na wyraźne różnice w biologicznych cechach raków piersi podaje się stopień ich złośliwości histologicznej (ang. *grade*). Klasyfikację tą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Ocena stopnia histologicznej złośliwości na podstawie klasyfikacji *Nottingham Histologic Grade [Blooma-Richardsona-Scarffa w modyfikacji Elstona i Ellisa]*

	Cecha	Wynik
Formowanie cewek i gruczołów	> 75%	1
	10–75%	2
	< 10%	3
Pleomorfizm jądrowy (stopień atypii jąder)	Małe, regularne, jednorodne	1
	Umiarkowanie powiększone i niejednorodne	2
	Wyraźnie pleomorficzne	3
Liczba figur podziału komórek raka	Zależy od wielkości pola widzenia mikroskopu	Od 1 do 3
Ostateczna ocena stopnia złośliwości obejmująca zsumowanie powyższych wyników	Stopień 1 (<i>Grade 1</i>)	3-5
	Stopień 2 (<i>Grade 2</i>)	6-7
	Stopień 3 (<i>Grade 3</i>)	8-9

Źródło: opracowanie własne na podstawie *PTOK 2020*

W ocenie stopnia zróżnicowania wg *Nottingham Histologic Grade* należy podać indeks mitotyczny na podstawie barwienia hematoksyliną i eozyną. Dodatkowo należy ocenić ekspresję ER (receptory estrogenowe), a w przypadku naciekającego raka piersi — także PgR (receptor progesteronowy), stan HER2 i Ki67. Raki bez ekspresji ER i PgR klasyfikuje się jako niepodatne na hormonoterapię (HT), natomiast ich ekspresja wiąże się z wrażliwością na HT, mniejszą wrażliwością na chemioterapię i lepszym rokowaniem. Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 jest wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2 [PTOK 2020].

Na podstawie oceny ekspresji genów wyróżnia się 5 biologicznych podtypów raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER2, bazalny i „typu normalnej piersi” [PTOK 2020]. Podtyp immunohistochemiczny raka piersi stanowi jeden z kluczowych czynników o znaczeniu rokowniczym. Jego określenie stanowi uzupełnienie pełnego raportu patomorfologicznego, pozwala zdecydować o dalszej diagnostyce naciekających nowotworów piersi, a także leczeniu. Obok podtypu luminalnego A (w którym stwierdza się obecność receptorów hormonalnych – estrogenowych ER oraz progesteronowych PgR) oraz podtypu luminalnego B (który dzieli się na dwie składowe, w zależności od tego, czy obok receptorów hormonalnych obecny jest drugi czynnik predykcyjny – receptor naskórkowego czynnika wzrostu HER2, czy go brak) wyróżniamy jeszcze podtyp HER2+ Nieluminalny (brak receptorów hormonalnych,

obecny receptor HER2) oraz podtyp bazalny – „potrójnie ujemny” (brak receptorów) [PTOK 2020, Szczeklik 2020].

Tabela 3.
Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie surogatów immunohistochemicznych

Cecha	Luminalne raki piersi			Nieluminalne raki piersi	
	Luminalny A	Luminalny B		Rak HER2+	Rak trójujemny
		HER2-	HER2+		
ER	+	+	+	-	-
PgR	+	każdy/<20%	każdy	-	-
HER2	-	-	+	+	-
Ki67	<mediany dla ośrodka	≥mediany dla ośrodka/każdy	każdy	każdy	każdy

Źródło: opracowanie własne na podstawie *PTOK 2020*

3.3. Etiologia i patogeneza

Przyczyna większości zachorowań na raka piersi jest nieznaną. Uwarunkowane dziedzicznymi mutacjami podłoże raka piersi dotyczy 5–10% chorych. Najwyższa predyspozycja wiąże się najczęściej z obecnością mutacji w genach supresorowych o wysokiej penetracji: BRCA1 i BRCA2. Nosicielstwo tych mutacji w ogólnej populacji chorych na raka piersi wynosi zaledwie 3–5%, ale wiąże się z ponad 10-krotnie wyższym ryzykiem zachorowania, co odpowiada ryzyku zachorowania na raka piersi do końca życia w zakresie 56–84% [PTOK 2020].

Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi obejmują:

- starszy wiek (szczyt zachorowań jest osiągnięty w grupie wiekowej 50-70 lat);
- nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1, BRCA2);
- rodzinne występowanie raka piersi (zwłaszcza w młodszym wieku; im bliższy stopień pokrewieństwa, tym wyższe ryzyko);
- miesiączkę we wczesnym wieku;
- menopauzę w późnym wieku;
- późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, brak potomstwa lub późne macierzyństwo;
- długotrwałą hormonalną terapię zastępczą;
- długotrwałą antykoncepcję hormonalną (w niewielkim stopniu);

- nadwagę i otyłość;
- ekspozycję na działanie promieniowania jonizującego (radioterapia na obszar klatki piersiowej przed 30. r.ż.);
- niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi (atypowa hiperplazja, przedinwazyjny rak zrazikowy piersi);
- dietę bogata w tłuszcze zwierzęce, alkohol [PTOK 2020, Szczeklik 2020].

Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować za pomocą różnych metod, w tym najbardziej znana jest skala Gaila. Uwzględniane przez nią czynniki to: wiek pierwszej miesiączki, liczbę wykonanych biopsji i obecność nietypowych hiperplazji w materiale, wiek pierwszego żywego porodu czy zachorowanie na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia. Metoda ta jest pomocna w kwalifikacji kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi do działań zapobiegawczych [PTOK 2020].

3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby

Podejrzenia, co do nieprawidłowości zmiany skórnej lub obecnego guzka w piersi są najczęściej wysuwane już na etapie badania palpacyjnego lub wykonanej mammografii w ramach badań przesiewowych [Szczeklik 2020]. Diagnostyka patomorfologiczna stanowi natomiast podstawę rozpoznania raka piersi. Pozwala ona ustalić zaawansowanie nowotworu i ryzyko nawrotu oraz wybrać potencjalnie najbardziej skuteczną metodę leczenia systemowego. Mikroskopowe rozpoznanie raka jest bezwzględny warunkiem rozpoczęcia leczenia. Materiał do badania mikroskopowego należy uzyskać przy użyciu biopsji gruboigłowej, a jeśli to niemożliwe — aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej (tylko w przypadku rozpoczynania leczenia od zabiegu operacyjnego). Jeśli planowane jest wstępne leczenie systemowe, należy zawsze wykonać gruboigłową lub otwartą biopsję z oceną stanu ER, PgR, HER2 i Ki67 [PTOK 2020].

W celu określenia zaawansowania choroby oraz stanu narządów przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badania pomocnicze, do których należy obrazowanie oraz diagnostyka laboratoryjna [Szczeklik 2020]:

- **Mammografia** – jest podstawowym badaniem przesiewowym i metodą diagnostyki obrazowej raka piersi. Na szczególną uwagę w obrazie mammograficznym będą zasługiwały: **mikrozwapnienia** (typu linearnego oraz grudkowatego, obecne w około 60% przypadków zmiany złośliwej) oraz **zagęszczenia tkanek miękkich**, o

nieostrych granicach (najbardziej charakterystyczne guzki spikularne, o nieregularnym kształcie i z wypustkami, 90% przypadków to rak inwazyjny) [Szczeklik 2020]. Czułość badania w wykrywaniu nowotworów piersi szacuje się na poziomie 85%, jednakże ich część będzie niewidoczna w obrazie mammograficznym z powodów takich jak: zbyt duża gęstość tkanki gruczołowej (szczególnie młode kobiety), błędy techniczne (nieprawidłowe ułożenie piersi), błędy percepcyjne (przeoczenie zmiany) lub błędy interpretacyjne [PTOK 2020].

- **USG (ultrasonografia)** – stanowi uzupełnienie mammografii, w szczególności u młodych kobiet, dla których charakterystyczna jest duża gęstość tkanki gruczołowej, utrudniająca ocenę mammograficzną [Szczeklik 2020]. Bezpieczna dla kobiet w ciąży. Jej czułość i swoistość zwiększają opcja dopplerowska i dożylnie środki kontrastowe. Pod kontrolą USG wykonywane są biopsje cienko- i gruboigłowe oraz punkcje torbieli. Wraz z mammografią, USG stanowi podstawę diagnostyczną, w kontekście oceny stopnia zaawansowania u wszystkich chorych. Wadą metody jest bardzo duży wpływ techniki i doświadczenia osoby badającej, toteż powinna być wykonywana przez wykwalifikowany i fachowy personel [PTOK 2020].
- **Rezonans magnetyczny** – stosowany w szczególności wśród kobiet należących do grup dużego i bardzo dużego ryzyka (np. z mutacją w genach BRCA1 i BRCA2) oraz kobiet, u których w przeszłości wykonany był zabieg plastyczny dotyczący piersi. Metoda rozważana jest również w celu różnicowania wznowy lub nietypowych zmian, pochodzenia popromiennego [Szczeklik 2020]. Obraz badania jest dokładny, dzięki bardzo wysokiej rozdzielczości tkankowej i umożliwia wykrywanie nawet bardzo małych guzków. Czułość metody w wykrywaniu zmiany naciekającej oscyluje w granicach 98%, a swoistość 90-95%. Diagnostyka rezonansowa jest narażona na wyniki fałszywie dodatnie – są one redukowane poprzez dodatkową analizę cech morfologicznych i kontrastu oraz wykonywanie badania co najmniej 4 tygodnie po zaprzestaniu przyjmowania hormonalnej terapii zastępczej, a w przypadku kobiet przed menopauzą między 6 a 13 dniem cyklu [PTOK 2020];
- **Badania patomorfologiczne** – w celu klasyfikacji histologicznej zmiany nowotworowej;
- **Badania molekularne** – w celu klasyfikacji biologicznej zmiany nowotworowej [Szczeklik 2020];
- **Badania laboratoryjne** – morfologia krwi z rozmazem oraz badania biochemiczne, określające wydolność wątroby i nerek (enzymy wątrobowe, fosfataza alkaliczna) [PTOK 2020].

Wstępna diagnostyka raka piersi powinna być oparta na badaniach: podmiotowym i przedmiotowym, badaniach laboratoryjnych obrazowych piersi i RTG klatki piersiowej, a w przypadku agresywnych fenotypów, powinna być uzupełniona o tomografię komputerową klatki piersiowej, badanie kości, jamy brzusznej i miednicy [PTOK 2020].

Ekspresję HER2 metodą IHC określa się wyłącznie w materiale tkankowym uzyskanym za pomocą biopsji gruboigłowej lub w wyciętym fragmencie guza (rozpoznanie na podstawie badania cytologicznego nie jest wiarygodne, ponieważ niezbędne jest zachowanie w materiale błon komórkowych). Według zaleceń *American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP)* z 2018 roku w ocenie HER2 przy użyciu IHC stosuje się 4-stopniową skalę, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Skala oceny HER2 i interpretacja wg ASCO

Wynik	Interpretacja (stan receptora HER2)
0	Wynik ujemny
1+	
2+	Wynik niejednoznaczny – wymagane jest dalsze postępowanie diagnostyczne (ocena metodą hybrydyzacji <i>in situ</i> z tego samego materiału bądź z innego materiału z badanego nowotworu lub ponowna ocena immunohistochemiczna)
3+	Wynik dodatni

Źródło: opracowanie własne na podstawie *PTOK 2020*

Postęp choroby, jest ściśle uzależniony od wdrożonego leczenia. Dodatkowe rekomendacje wskazują również na wpływ innych czynników, takich jak regularna aktywność fizyczna, utrzymywanie wskaźnika masy ciała w przedziale 20-25, ograniczenie spożycia alkoholu oraz palenia papierosów [PTOK 2020].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Do typowych objawów podmiotowych i przedmiotowych zaliczają się:

- palpacyjnie wyczuwalny guz piersi;
- zmiany w obrębie piersi (rozmiar, kształt, sprężystość);
- wciągnięcie skóry/brodawki;
- zmiany skórne na/wokół brodawki;
- wyciek (szczególnie krwisty) z brodawki;

- „skórka pomarańczy” – zaczerwienienie oraz zgrubienie skóry;
- poszerzenie naczyń skóry piersi;
- owrzodzenie skóry piersi;
- powiększone węzły chłonne w dole pachowym [Szczeklik 2020].

Brak podjęcia leczenia w przebiegu nowotworu piersi prowadzi do zgonu. Cechy biologiczne raka piersi będą decydowały o tempie jego wzrostu, o rozległości, a także o intensywności zniszczeń, jakie dotkną tkanki. Wraz z dłuższym życiem chorego prawdopodobnym będzie pojawianie się przerzutów odległych, a nagłe zakażenia czy krwawienia będą łączyły się z prawdopodobieństwem nagłego zgonu [Szczeklik 2020]. Przerzutowy rak piersi pozostaje zazwyczaj nieuleczalny a mediana przeżycia chorych wynosi około 2–3 lata, chociaż zależy to od czynników prognostycznych [Lobbezoo 2015].

Do kluczowych czynników, mających wpływ na dalsze rokowanie należą:

- wielkość guza;
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka;
- ilość węzłów chłonnych, jaka zajęta jest przerzutami;
- stan ER i PgR;
- obecność nacieków w sąsiedztwie guza (naczynia limfatyczne i żyłne);
- stan HER2;
- wskaźnik proliferacji Ki67;
- podtyp biologiczny [PTOK 2020].

Z lepszym rokowaniem a zarazem większą wrażliwością na hormonoterapię (a mniejszą na chemioterapię) łączy się wystąpienie ekspresji ER i PgR. Naciekanie przez nowotwór sąsiadujących naczyń limfatycznych czy żylnych jest natomiast niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, jednakże w kontekście przebiegu choroby korzystniejszymi typami będą raki: cewkowy, sitowaty, śluzowy [PTOK 2020].

Kluczowy wpływ na rokowanie ma wczesne wykrycie raka piersi oraz określenie jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w okresie 5 lat po zakończeniu leczenia. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania zmian nowotworowych prezentują się następująco: I – 95%, II – 50 %, III – 25%, IV – <5%. Średni odsetek 5-letniego przeżycia wynosi w Polsce 74% [Szczeklik 2020]. W przypadku przerzutowego raka piersi progresja po leczeniu pierwszej linii stanowi czynnik rokowniczy krótszego czasu przeżycia [Yardley 2014]. U chorych bardziej przeleczonych szansa na odpowiedź na leczenie w kolejnej

linii jest mniejsza, a szacowana mediana przeżycia chorych stosujących III linię leczenia w przerzutowym HER2+ raku piersi wynosi 3-6 miesięcy [Modi 2020].

Niewątpliwie czynnikiem wpływającym na rokowanie będzie styl życia. Przyrost masy ciała czy palenie papierosów wyraźnie przekładają się na jego pogorszenie [PTOK 2020].

3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Epidemiologia

Rak piersi jest drugim najczęściej występującym nowotworem na świecie, a w 2018 roku rak piersi dotyczył ponad 11,0% wszystkich nowych przypadków raka [GLOBOCAN 2018]. Szacuje się, że około 6% przypadków raka piersi jest uznane za przerzutowe w chwili rozpoznania [Komen 2019, Cancer Net,], a 72% przypadków nowotworu w stadium I-III stanie się chorobą przerzutową [Mariotto 2017]. Okolo 20,0% wszystkich przerzutowych przypadków raka piersi jest HER2+ w tym 13,3% (HR+)/HER2+, a 7,4% (HR-)/HER2+ [Brouckaert 2017].

W 2020 r. na całym świecie zdiagnozowano raka piersi u 2,3 miliona kobiet i odnotowano około 685 000 zgonów z powodu tego nowotworu. Standaryzowane względem wieku współczynniki zachorowalności i śmiertelności z powodu raka piersi w Europie Środkowej i Wschodniej wynoszą według danych WHO odpowiednio 57,1/100 000 oraz i 15,3/100 000 [GLOBOCAN 2020].

Rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (18 529 zachorowań w 2017 r.; standaryzowany współczynnik zachorowalności 53/100 000). Liczba zachorowań na raka piersi u mężczyzn wynosi około 140 przypadków rocznie. Rak piersi jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (6 670 zgonów w 2017 r., standaryzowany współczynnik umieralności 15/100 000) [PTOK 2020]. Zachorowalność na nowotwór piersi z roku na rok jest coraz wyższa [Szczeklik 2020].

Bazując na danych GLOBOCAN z 2020 roku w Polsce rak piersi zajmuje drugie miejsce pod względem zachorowań na nowotwory złośliwe oraz trzecie miejsce pod względem zgonów – w 2020 roku odnotowano odpowiednio 24 644 przypadków nowych zachorowań oraz 8 805 zgonów [GLOBOCAN 2020].

Szczegółowe szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

Społeczno - ekonomiczne obciążenie chorobą

Rak piersi wiąże się ze znacznym obciążeniem ekonomicznym dla społeczeństwa i systemów opieki zdrowotnej na całym świecie, a także dla poszczególnych chorych i ich rodzin [Cardoso 2018]. Koszty leczenia raka piersi różnią się znacznie w zależności od stopnia zaawansowania choroby, przy czym koszty leczenia w stadium IV są ponad dwukrotnie wyższe niż w przypadku stadium I [Trogon 2020]. Nie jest to zaskakujące, biorąc pod uwagę bardziej intensywne i inwazyjne metody leczenia chorych z zaawansowanym rakiem piersi, zwłaszcza rozważając leczenie przerzutów [lumen 2016]. Koszty bezpośrednie, takie jak hospitalizacje, opieka w nagłych wypadkach, leki i opieka paliatywna, a także koszty pośrednie (np. wcześniejsza emerytura, czasowa nieobecność w pracy, transport do/z placówek medycznych) składają się na ogólne obciążenie finansowe [Cardoso 2018].

Do pomiaru obciążenia rakiem piersi wykorzystywane są następujące miary: utracona liczba lat życia (YLL), liczba lat z niepełnosprawnością (YLD) oraz wskaźnik lat życia skorygowanych niepełnosprawnością. DALY służy do pomiaru przyczyny utraty zdrowia, w tym rzeczywistej utraty lat dobrego zdrowia. Jeden DALY jest równoznaczny z utratą pełnego zdrowia w przeciągu roku [GBD 2019].

W celu określenia powyższych parametrów wykorzystano najnowszą (2019) edycję badania, mającego na celu wyznaczenie wielu parametrów statystycznych, związanych z globalnym obciążeniem chorobami.

W porównaniu do poprzednich lat, dane dla Polski z 2019 roku utrzymują się na stałym poziomie. Rak piersi przyczynił się do utraty 166 093,96 lat życia (164 318,13 w przypadku kobiet), definiowanych jako YLL. Liczba lat przeżytych z niepełnosprawnością, związaną z rakiem piersi, określona poprzez parametr YLD wyniosła 12 660,77 (12 496,95 dla populacji kobiet), a współczynnik lat skorygowanych o niepełnosprawność 178 754,73/100 000 (176 815,08/100 000 dla kobiet) [GBD 2019].

4. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, przedstawiono w poniższym rozdziale, w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane w odnalezionych wytycznych klinicznych. W rozdziale 4.2 opisano aktualną praktykę kliniczną w Polsce. W rozdziale 4.3 omówiono zaś niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.

4.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące dorosłych chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację. Przedstawiono dokumenty wydane nie wcześniej niż w 2018 roku.

Wytyczne zagraniczne i polskie

Organizacja ³	Rok wydania	Cel
Zagraniczne		
ESMO	2021	Wytyczne leczenia przerzutowego raka piersi
NCCN	2022	Wytyczne leczenia raka piersi.
NICE	2021	Leczenie zaawansowanego raka piersi
ASCO	2018	Wytyczne dotyczące terapii systemowej u chorych z zaawansowanym HER-2-pozytywnym rakiem piersi
Polskie		
PTOK	2020	Leczenie raka piersi

Analiza treści wytycznych klinicznych *NCCN 2022* wskazuje, iż w I linii leczenia chorych z zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi wytyczne zalecają skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu. W drugiej linii leczenia preferowaną opcją terapeutyczną jest **trastuzumab derukstekan**. Możliwe jest również zastosowanie koniugatu trastuzumabu z

³ NCCN – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; ESMO – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ASCO – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, NICE – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

lekiem cytotoksycznym — emtanzyną (T-DM1). W leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematy leczenia zalecane są następujące opcje terapeutyczne:

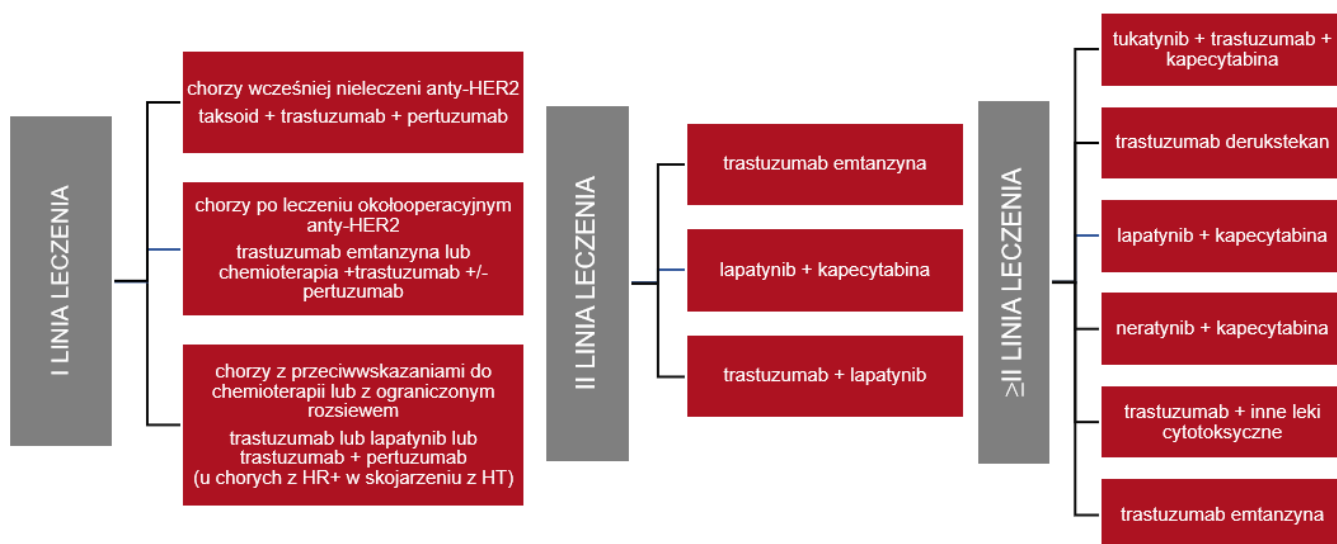
- tukatynib + trastuzumab + kapecytabina;
- **trastuzumab derukstekan**;
- trastuzumab emtanzyna;
- trastuzumab + docetaksel lub winorelbina;
- trastuzumab + paklitaksel ± karboplatyna;
- kapecytabina + trastuzumab lub lapatinib;
- trastuzumab + lapatynib (bez leczenia cytotoksycznego);
- trastuzumab + inne leki;
- neratynib + kapecytabina;
- margetuksymab + chemioterapia (kapecytabina, erybulina, gemcytabina lub winorelbina).

Wytyczne *ESMO 2021* wskazują, że standardowym leczeniem pierwszego rzutu HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi powinien być pertuzumab/trastuzumab/docetaksel niezależnie od statusu receptora hormonalnego. **Trastuzumab derukstekan** powinien być stosowany jako II linia leczenia po progresji choroby w czasie terapii taksanami i trastuzumabem. T-DM1 jest terapią II linii po progresji w czasie terapii taksanami i trastuzumabem w przypadkach, kiedy trastuzumab derukstekan nie jest dostępny.

Zgodnie z treścią wytycznych *ASCO 2018* zalecane jest skojarzenie trastuzumabu, pertuzumabu i taksanów w leczeniu pierwszego rzutu, chyba że chory ma przeciwwskazanie do stosowania taksanów. Jeśli u chorego zaawansowany HER2-dodatni rak piersi uległ progresji podczas lub po leczeniu pierwszego rzutu ukierunkowanego na HER2, klinicyści powinni zalecić leczenie trastuzumabem emtanzyną (T-DM1) jako leczenie drugiego rzutu. W III i kolejnych liniach leczenia zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego klinicyści powinni zalecić opcje leczenia ukierunkowane na HER2. Opcje obejmują lapatynib i kapecytabinę, a także inne kombinacje chemioterapii i trastuzumabu, lapatynibu i trastuzumabu lub terapię hormonalną (u chorych z dodatnimi receptorami estrogenowymi i (lub) receptorami progesteronowymi). Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać jeden schemat zamiast innego. Chorzy mogą także otrzymać trastuzumab emtanzynę lub pertuzumab, jeśli terapie te nie były stosowane w I lub II linii leczenia.

Wytyczne polskie wskazują, iż w I linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu. W drugiej i kolejnych liniach leczenia najskuteczniejszym postępowaniem jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym — emtanzyną. W dalszych liniach leczenia można rozważyć stosowanie skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną lub trastuzumabem, trastuzumabu z kapecytabiną i tukatynibem lub **trastuzumabu derukstekanu**.

Na rysunku poniżej przedstawiono schemat leczenia w zaawansowanym raku piersi HER2+ według zaleceń PTOK.



Biorąc pod uwagę informacje przedstawione w odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi trastuzumab derukstekan jest zalecany w II, III lub kolejnej linii leczenia.

Szczegółowy opis zaleceń przedstawionych w odnalezionych wytycznych klinicznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Opis zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
Wytyczne zagraniczne		
NCCN 2022	<p>Schematy terapii układowej w chorobie nawrotowej, nieresekcyjnej (miejscowej lub regionalnej) bądź w stadium IV (choroba przerzutowa) – rak HER2-dodatni:</p> <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pertuzumab + trastuzumab + docetaksel [1]; • pertuzumab + trastuzumab + paklitaksel [2A]; <p>Druga linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab derukstekan [1]; • trastuzumab emtanzyna [2A]; <p>Trzecia i kolejna linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opcję terapeutyczną stanowią leki rekomendowane w drugiej linii (tj. trastuzumab derukstekan i trastuzumab emtanzyna); • tukatynib + trastuzumab + kapecytabina [1]; • trastuzumab + docetaksel lub winorelbina [2A]; • trastuzumab + paklitaksel ± karboplatyna [2A]; • kapecytabina + trastuzumab lub lapatinib [2A]; • trastuzumab + lapatinib (bez leczenia cytotoksycznego) [2A]; • trastuzumab + inne leki [2A]; • neratynib + kapecytabina [2A]; • margetuksymab + chemioterapia (kapecytabina, erybulina, gemcytabina lub winorelbina) [2A]. <p>Stosowanie trastuzumabu derukstekanu jest przeciwwskazane u chorych z zapaleniem płuc i śródmiąższową chorobą płuc.</p> <p>U chorych z gwałtowną progresją w ciągu 6 miesięcy od zastosowania terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej (w ciągu 12 miesięcy w przypadku zastosowania schematów zawierających pertuzumab) można rozważyć zastosowanie trastuzumabu derukstekanu w pierwszej linii leczenia.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	<p>Alternatywne taksany (tj. docetaksel, paklitaksel, paklitaksel związany z albuminą) można zastąpić u wybranych chorych ze względu na konieczność medyczną (tj. reakcja nadwrażliwości). W przypadku zastąpienia cotygodniowego paklitakselu lub docetakselu, tygodniowa dawka paklitakselu związanego z albuminą nie powinna przekraczać 125 mg/m².</p> <p>Należy rozważyć chłodzenie skóry głowy, aby zmniejszyć częstość występowania łysienia wywołanego chemioterapią u chorych otrzymujących chemioterapię. Wyniki mogą być mniej skuteczne w przypadku schematów zawierających antracykliny.</p> <p>Zatwierdzony przez FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) lek biopodobny jest odpowiednim substytutem trastuzumabu.</p> <p>Trastuzumab można zastąpić wstrzyknięciami trastuzumabu i hialuronidazy do podania podskórnego. Ma inne instrukcje dawkowania i podawania w porównaniu z trastuzumabem podawanym dożylnie. Nie należy stosować trastuzumabu i hialuronidazy zamiast trastuzumabu emtanzyny lub trastuzumabu derukstekanu.</p> <p>Wstrzyknięcia pertuzumabu, trastuzumabu i hialuronidazy do podania podskórnego można zastąpić wszędzie tam, gdzie połączenie dożylnego pertuzumabu i dożylnego trastuzumabu jest podawane jako część terapii systemowej. Do wstrzykiwań pertuzumabu, trastuzumabu i hialuronidazy do podawania podskórnego obowiązują inne instrukcje dawkowania i podawania w porównaniu z produktami dożylnymi.</p> <p>U chorych wcześniej leczonych chemioterapią z trastuzumabem bez pertuzumabu w przypadku przerzutów można rozważyć jedną linię leczenia obejmującą zarówno trastuzumab plus pertuzumab w skojarzeniu z terapią cytotoksyczną lub bez niej (taką jak winorelbina lub taksany). Potrzebne są dalsze badania, aby określić idealną sekwencję terapii anty-HER2.</p>	
ESMO 2021	Standardowym leczeniem pierwszego rzutu HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi powinien być pertuzumab/trastuzumab/docetaksel niezależnie od statusu receptora hormonalnego.	I, A
	Docetaksel powinien być podawany przez co najmniej 6 cykli jeśli jest tolerowany, a następnie należy zastosować leczenie podtrzymujące pertuzumabem/trastuzumabem do czasu progresji choroby.	I, A
	Alternatywny taksan (paklitaksel, nab-paklitaksel) może zastąpić docetaksel.	II, A
	Terapia endokrynologiczna może być dodana do terapii podtrzymującej pertuzumabem/trastuzumabem po ukończeniu chemioterapii w przypadku HER2-dodatniego, HR-dodatniego raka. Zahamowanie czynności jajników powinno być zastosowane u kobiet w wieku przed i około menopauzalnym.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Jeśli chemioterapia jest przeciwwskazana u chorych z HER2-dodatnim, HR-negatywnym rakiem piersi, terapia celowana HER2 bez chemioterapii (np. trastuzumab lub trastuzumab/pertuzumab) może być zastosowana; jeśli taksany są przeciwwskazane można rozważyć mniej toksyczną terapię tj. kapecytabiną lub winorelbina.	III, C
	W wybranych przypadkach HER2-dodatniego, HR-dodatniego raka piersi, gdy u chorego nie można zastosować chemioterapii w I linii leczenia, terapia endokrynologiczna w skojarzeniu z terapią celowaną na HER2 taką jak trastuzumab, trastuzumab/pertuzumab, trastuzumab/lapatynib lub lapatynib może być rekomendowana.	II, B
	Zastosowanie terapii endokrynologicznej w ramach pojedynczego leku bez terapii celowanej na HER2 u chorych z HER2-dodatnim, HR-dodatnim przerzutowym rakiem piersi nie jest rutynowo zalecane, chyba że występują choroby współistniejące (np. choroba serca) wykluczające bezpieczne stosowanie terapii ukierunkowanych na HER2.	III, C
	Sugeruje się, że chorzy z przerzutowym nawrotem w czasie 12 miesięcy stosowania terapii adjuwantowej z zastosowaniem trastuzumabu/pertuzumabu powinni otrzymać terapię II linii zgodnie z zaleceniami.	II, B
	Trastuzumab derukstekan powinien być stosowany jako II linia leczenia po progresji choroby w czasie terapii taksanami i trastuzumabem.	I, A
	T-DM1 jest terapią II linii po progresji w czasie terapii taksanami i trastuzumabem w przypadkach, kiedy trastuzumab derukstekan nie jest dostępny.	I, A
	Tukatynib/kapecytabina/trastuzumab lub trastuzumab derukstekan może być stosowany w II linii leczenia u wybranych chorych z przerzutami do mózgu.	II, A
	Tukatynib/kapecytabina/trastuzumab [I, A], trastuzumab derukstekan [III, A] i T-DM1 [I, A] wydają się być najbardziej aktywnymi opcjami leczenia w III linii leczenia. Wybór terapii zależy od wcześniejszego leczenia, charakterystyki chorych, toksyczności i dostępności.	I, A / III, A / I, A
	W dalszych liniach leczenia, lapatynib stanowi udowodnioną opcję stosowaną głównie w skojarzeniach (z kapecytabiną, trastuzumabem lub terapią endokrynologiczną).	I, C
Neratynib [I, C] i margetuksymab [I, B] mogą stanowić rozsądną opcję w kolejnych liniach. Chociaż nie ma danych porównawczych najwłaściwszym wyborem mogą być chorzy, którzy wyczerpali wszystkie standardowe opcje terapeutyczne [V, C]. Jednak w HER2-dodatnim przerzutowym raku piersi nie ma dowodów na zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) po wcześniejszej terapii TKI.	I, C / I, B / V, C	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Kontynuacja terapii anti-HER2 jest aktualnym standardem klinicznym dla chorych z guzami HER2-dodatnimi. Jeśli inne terapie anti-HER2 zostały wyczerpane, nie są uważane za odpowiednie lub nie są dostępne, należy rozważyć zastosowanie trastuzumabu po progresji choroby.	III, A
NICE 2021	<p><i>Pierwsza linia leczenia</i></p> <p>Pertuzumab + trastuzumab i docetaksel</p> <p>Pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, jest rekomendowany, w leczeniu HER2-dodatniego przerzutowego lub miejscowo nawrotowego nieresekcyjnego raka piersi u dorosłych, u których uprzednio nie zastosowano terapii anti-HER2 lub chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej. Warunkiem rekomendacji jest dostarczenie pertuzumabu przez Wnioskodawcę w ramach uzgodnionego komercyjnego dostępu.</p> <p>Trastuzumab</p> <p>W monoterapii jest rekomendowany w jako opcja u osób z guzami z ekspresją HER2 z wynikiem 3+, które otrzymały co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi. Wcześniejsza chemioterapia musiała zawierać co najmniej antracyklinę i taksan, jeśli te terapie są odpowiednie. Powinna również obejmować terapię hormonalną u odpowiednich chorych z dodatnim receptorem estrogenowym.</p> <p>Trastuzumab w skojarzeniu z paklitakselem (połączenie trastuzumabu jest obecnie tylko licencjonowane do stosowania z paklitakselem) jest zalecany jako opcja dla osób z guzami z ekspresją HER2 na poziomie 3+, które nie otrzymywały chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi oraz w którym leczenie antracyklinami jest nieodpowiednie.</p> <p>U chorych leczonych trastuzumabem z powodu zaawansowanego raka piersi należy przerwać leczenie trastuzumabem w momencie progresji choroby poza ośrodkowym układem nerwowym. Nie należy przerywać leczenia trastuzumabem, jeśli postęp choroby występuje wyłącznie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.</p> <p>Lapatynib lub trastuzumab</p> <p>Lapatynib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy nie jest zalecany do leczenia pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z przerzutowym rakiem piersi HR+ z nadekspresją HER2.</p> <p>Trastuzumab w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy nie jest zalecany do leczenia pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z przerzutowym rakiem piersi HR+ z nadekspresją HER2.</p> <p>Kobiety po menopauzie otrzymujące obecnie lapatynib lub trastuzumab w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, który nie jest zalecany jak powyżej, powinny mieć możliwość kontynuowania leczenia do czasu, gdy one i ich lekarze uznają za właściwe zaprzestanie leczenia.</p> <p>Inne terapie II linii</p>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	<p>Trastuzumab emtanzyna jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jako opcja w leczeniu HER2-dodatniego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych, którzy wcześniej otrzymywali trastuzumab i taksan, oddzielnie lub w skojarzeniu. Chorzy powinni otrzymać albo wcześniejszą terapię z powodu miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby, albo rozwinął się nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego. Trastuzumab emtanzyna jest zalecany tylko wtedy, gdy Wnioskodawca zapewni zniżkę uzgodnioną w schemacie dostępu chorego.</p> <p>Inne terapie III linii</p> <p>Trastuzumab derukstekan jest rekomendowany do stosowania w ramach <i>Cancer Drugs Fund</i> jako opcja leczenia HER2-dodatniego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych po 2 lub więcej terapiach anty-HER2. Jest to zalecane tylko wtedy, gdy przestrzegane są warunki umowy dotyczącej dostępu.</p> <p>Erybulina jest zalecana jako opcja leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych chorych z progresją po co najmniej 2 schematach chemioterapii (które mogą obejmować antracyklinę lub taksan i kapecytabinę), a Wnioskodawca zapewni erybulinę ze zniżką uzgodnioną w programie dostępu chorego.</p>	
<p>ASCO 2018</p>	<p>Klinicyści powinni zalecać kombinacje terapii ukierunkowanej na HER-2 w leczeniu pierwszego rzutu, z wyjątkiem wysoce wyselekcjonowanych chorych z chorobą HER-2 dodatnią z dodatnim receptorem estrogenowym lub progesteronowym, u których lekarze mogą stosować wyłącznie terapię hormonalną.</p>	<p>Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna</p>
	<p>Jeśli zaawansowany rak piersi z dodatnim statusem HER-2 u chorego uległ progresji w trakcie lub po leczeniu ukierunkowanym na HER2 w pierwszej linii lub po jego zakończeniu, klinicyści powinni zalecić terapię ukierunkowaną na HER2 w drugiej linii.</p>	<p>Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna</p>
	<p>Jeśli zaawansowany rak piersi z dodatnim wynikiem HER2 u chorego uległ progresji w trakcie lub po leczeniu ukierunkowanym na HER2 w drugiej linii lub w kolejnej, klinicyści powinni zalecić leczenie ukierunkowane na HER2 w trzeciej lub kolejnej linii leczenia.</p>	<p>Jakość dowodów: pośrednia; Siła rekomendacji: umiarkowana</p>
	<p>Klinicyści powinni zalecić skojarzenie trastuzumabu, pertuzumabu i taksanów w leczeniu pierwszego rzutu, chyba że chory ma przeciwwskazanie do stosowania taksanów.</p>	<p>Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Jeśli u chorego zaawansowany HER2-dodatni rak piersi uległ progresji podczas lub po leczeniu pierwszego rzutu ukierunkowanego na HER2, klinicyści powinni zalecić leczenie trastuzumabem emtanzyną (T-DM1) jako leczenie drugiego rzutu.	Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna
	Jeśli zaawansowany rak piersi HER2-dodatni u chorego uległ progresji w trakcie lub po leczeniu w drugiej linii lub w kolejnych liniach ukierunkowanych na HER2, ale chory nie otrzymał T-DM1, klinicyści powinni zaoferować T-DM1.	Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna
	Jeśli zaawansowany rak piersi HER2-dodatni u chorego uległ progresji w trakcie lub po leczeniu w drugiej linii lub w kolejnych liniach ukierunkowanych, ale chory nie otrzymywał pertuzumabu, lekarze mogą zaoferować pertuzumab.	Jakość dowodów: niewystarczająca; Siła zalecenia: słaba
	Jeśli zaawansowany rak piersi z dodatnim wynikiem HER2 uległ progresji w trakcie lub po leczeniu ukierunkowanym na HER2 w drugiej lub kolejnej linii leczenia, a chory otrzymywał już pertuzumab i T-DM1, klinicyści powinni zalecić opcje leczenia ukierunkowane na HER2 w trzeciej lub kolejnej linii leczenia. Opcje obejmują lapatynib i kapecytabinę, a także inne kombinacje chemioterapii i trastuzumabu, lapatynibu i trastuzumabu lub terapię hormonalną (u chorych z dodatnim receptorem estrogenowym i (lub) receptorem progesteronu). Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać jeden schemat zamiast innego.	Jakość dowodów: niewystarczająca; Siła zalecenia: słaba
	Jeśli chory otrzymuje terapię ukierunkowaną na HER2 i kombinację chemioterapii, chemioterapię należy kontynuować przez około 4 do 6 miesięcy (lub dłużej) i/lub do czasu maksymalnej odpowiedzi, w zależności od toksyczności i braku progresji. Po przerwaniu chemioterapii lekarze powinni kontynuować terapię ukierunkowaną na HER2; nie jest konieczna dalsza zmiana schematu do czasu progresji lub niedopuszczalnej toksyczności.	Jakość dowodów: pośrednia; Siła zalecenia: umiarkowana
	Jeśli chory zakończył leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie ≤ 12 miesięcy przed nawrotem, klinicyści powinni postępować zgodnie z zaleceniami leczenia drugiej linii ukierunkowanej na HER2.	Jakość dowodów: pośrednia; Siła zalecenia: umiarkowana
	Jeśli chory zakończył leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie >12 miesięcy przed nawrotem klinicyści powinni stosować się do zaleceń leczenia pierwszego rzutu ukierunkowanego na HER2.	Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	<p>Jeśli u chorego występuje nowotwór HER2-dodatni z dodatnim receptorem hormonalnym, lekarze mogą zalecić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię ukierunkowaną na HER2 plus chemioterapię; • leczenie hormonalne z trastuzumabem lub lapatynibem (w wybranych przypadkach); • wyłącznie terapię hormonalną (w wybranych przypadkach) 	<p>Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna/ Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: umiarkowana/ Jakość dowodów: średnia; Siła zalecenia: słaba</p>
	<p>Jeśli chory rozpoczął leczenie terapią ukierunkowaną na HER2 i skojarzoną chemioterapią, klinicyści mogą dodać terapię hormonalną do terapii ukierunkowanej na HER2 po zakończeniu chemioterapii i/lub progresji nowotworu.</p>	<p>Jakość dowodów: niewystarczająca; Siła zalecenia: słabe</p>
	<p>W szczególnych okolicznościach, takich jak małe obciążenie chorobą, obecność chorób współistniejących (przeciwwskazania do terapii ukierunkowanej na HER2, takie jak zastoinowa niewydolność serca) i/lub obecność długiego okresu wolnego od choroby, klinicyści mogą zaproponować samą terapię hormonalną pierwszego rzutu.</p>	<p>Jakość dowodów: średnia; Siła zalecenia: słaba</p>
Wytyczne polskie		
PTOK 2020	<p>Leczenie anti-HER2 należy rozpocząć w momencie rozpoznania uogólnienia raka piersi.</p>	I, A
	<p>W I linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu.</p>	I, A
	<p>W przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trastuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anti-HER2 w kolejnych liniach leczenia.</p>	II, B
	<p>W drugiej i kolejnych liniach leczenia najskuteczniejszym postępowaniem jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym — emtanzyną (T-DM1).</p>	I, A
	<p>W dalszych liniach leczenia można rozważyć stosowanie skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną (I, B) lub trastuzumabem (II, B), trastuzumabu z kapecytabiną i tukatynibem (I, B) lub trastuzumabu derukstekanu (II, B).</p>	I, B/ II, B

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	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 HR+/HER2+ po zakończeniu chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z anty-HER2 należy kojarzyć leczenie anty-HER2 z HT.	III, B
	<p>Schematy leczenia stosowane w nawrotowym lub zaawansowanym HER2-dodatnim raku piersi:</p> <p>1. linia pertuzumab (PER)/trastuzumab (TRA)/ docetaksel (DOC) PER: 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. à 420 mg (dawka podtrzymująca) i.v. dzień 1. TRA 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. à 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. DOC: 75–100 mg/m² i.v. dzień 1. co 21 dni</p> <p>PER/TRA/paklitaksel (PAK)* PER: 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. à 420 mg (dawka podtrzymująca) i.v. dzień 1. TRA: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. à 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni PAK: 80 mg/m² i.v. co 7 dni</p> <p>Kolejne linie trastuzumab-emtanzyna*: 3,6 mg/kg dziennie, dzień 1. co 21 dni</p> <p>PAK/TRA PAK: 80 mg/m² i.v. dzień 1. co 7 dni TRA: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. à 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni</p> <p>DOC/TRA</p>	n/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	<p>DOC: 80–100 mg/m² i.v. dzień 1. co 21 dni TRA: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. à 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni</p> <p>Winorelbina (WIN)/TRA WIN: 25 mg/m² i.v. dzień 1. co 7 dni lub 30–35 mg/m² i.v. dzień 1. i 8. co 21 dni lub 60–80 mg/m² p.o. dzień 1. co 7 dni TRA: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. à 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni</p> <p>Kapecytabina (KAP)/TRA KAP: 1000–1250 mg/m² p.o. 2 × dziennie, dzień 1.–14. co 21 dni TRA: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. à 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni</p> <p>lapatynib (LAP)/KAP* LAP: 1250 mg p.o. dziennie, dzień 1.–21. KAP: 1000 mg/m² p.o. 2 × dziennie, dzień 1.–14. co 21 dni</p> <p>LAP/TRA* LAP: 1000 mg p.o. dziennie, dzień 1.–21. TRA: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. à 6 mg/kg i.v. dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 21 dni lub 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni</p> <p>Neratynib + KAP* Neratynib: 240 mg p.o. dziennie, dni 1.–21. KAP: 750 mg/m² p.o. 2 × dziennie, dni 1.–14. co 21 dni</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	<p>Tukatynib + TRA + KAP*</p> <p>Tukatynib: 300 mg p.o. 2 × dziennie, dni 1.–21.</p> <p>TRA: 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg i.v. dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 21 dni</p> <p>KAP: 1000 mg/m² p.o. 2 × dziennie, dni 1.–14. co 21 dni</p> <p>Trastuzumab derukstekan*: 5,5 mg/kg dzień 1. co 21 dni</p>	

*Należy sprawdzić refundację leków w Polsce

Poziom dowodów i siła rekomendacji

ESMO 2021

Poziom dowodów

I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności;

II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność;

III – prospektywne badania kohortowe;

IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;

V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.

Siła rekomendacji

A – silne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane;

B – silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;

C – niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka ani zagrożeń (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalnie;

D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, generalnie nie zalecane;

E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, nigdy nie zalecane.

NCCN 2022

Kategoria 1 – na podstawie dowodów wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus, że zastosowanie interwencji jest właściwe;

Kategoria 2A – oparta na dowodach niższej jakości, istnieje jednolity konsensus, że zastosowanie interwencji jest właściwe;

Kategoria 2B – oparta na dowodach niższej jakości, istnieje konsensus, że zastosowanie interwencji jest właściwe;

Kategoria 3 – oparta na dowodach niższej jakości, istnieje znacząca niezgoda czy zastosowanie interwencji jest właściwe.

PTOK 2020

Jakość naukowych dowodów

I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją;

II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru);

III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych;

IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów;

Kategorie rekomendacji

A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce;

B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej;

C — Wskazania określane indywidualnie;

ASCO 2018

Siła zaleceń

Silna – istnieje duża pewność, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Jest to oparte na (1) silnych dowodach na prawdziwy efekt netto (np. korzyści przewyższają zagrożenia); (2) spójne wyniki, bez lub z niewielkimi wyjątkami; (3) niewielkie obawy dotyczące jakości badania lub brak obaw; i/lub (4) zakres zgody panelu ekspertów. Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać silne zalecenie;

Umiarkowana – istnieje umiarkowana pewność, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Jest to oparte na (1) dobrych dowodach na prawdziwy efekt netto (np. korzyści przewyższają szkody); (2) spójnych wynikach, z drobnymi i/lub nielicznymi wyjątkami; (3) drobnych i/lub nielicznych obawach dotyczących jakości badania; i/lub (4) zakresie zgody panelu ekspertów. Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać umiarkowane zalecenie;

Słaba – istnieje pewnego rodzaju pewność, że zalecenie stanowi najlepsze aktualne wytyczne dotyczące praktyki. Opiera się to na (1) ograniczonych dowodach na prawdziwy efekt netto (np. korzyści przewyższają szkody); (2) spójnych wynikach, ale z ważnymi wyjątkami; (3) obawach dotyczących jakości badania; i/lub (4) zakresie zgody panelu ekspertów. Inne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) również mogą uzasadniać słabe zalecenie.

Jakość dowodów:

Wysoka – wysoka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu netto (tj. bilans korzyści i zagrożeń) oraz że jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły wielkość lub kierunek tego efektu;

Umiarkowana – umiarkowane przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania raczej nie zmieniają kierunku efektu netto; mogą jednak zmienić wielkość efektu;

Niska – mała pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i/lub kierunek tego efektu netto;

Niewystarczająca – dowody są niewystarczające, aby określić prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania mogą lepiej poszerzyć informację na ten temat. Wykorzystanie zgodnej opinii ekspertów jest uzasadnione w celu informowania o wynikach związanych z tym tematem.

4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Obecnie w Polsce obowiązuje *Program lekowy leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)* [Załącznik B.9.FM].

W Programie lekowym finansowany jest w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) trastuzumab (w skojarzeniu z chemioterapią) lub trastuzumab z pertuzumabem (w skojarzeniu z chemioterapią). W leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) finansowany jest trastuzumab (w skojarzeniu z chemioterapią) oraz trastuzumab emtanzyna.

W przerzutowym raku piersi HER2-dodatnim aktualnie finansowane są w Polsce następujące technologie lekowe:

- trastuzumab – w ramach Programu lekowego B.9.FM [I lub kolejne linie leczenia przerzutowego raka piersi]. Trastuzumab łącznie z chemioterapią, hormonoterapią lub w monoterapii w pierwszej linii leczenia u chorych, które nie otrzymywały trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym lub uzupełniającym, trastuzumab może być także stosowany w 2. lub kolejnych liniach leczenia paliatywnego, jeśli chora wcześniej nie otrzymywała terapii anty-HER2;
- trastuzumab emtanzyna – w ramach Programu lekowego B.9.FM [I⁴ lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi] oraz w leczeniu adjuwantowym;
- pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem – w ramach Programu lekowego B.9.FM [(I linia leczenia przerzutowego raka piersi a jeśli wcześniej była stosowana terapia przedoperacyjna trastuzumabem +/- pertuzumabem lub uzupełniająca trastuzumabem, czas od jej zakończenia do nawrotu musi wynosić powyżej 12 miesięcy)];
- lapatynib (z kapecytabiną) – w ramach Programu lekowego B.9.FM [(I⁵ lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi)] [Obwieszczenie MZ].

⁴ tylko, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca trastuzumabem i czas od jej zakończenia do nawrotu wynosi nie więcej niż 12 miesięcy. Dopuszczalne jest kwalifikowanie chorych z nawrotem podczas uzupełniającego leczenia trastuzumabem do stosowania trastuzumabu emtanzyny w pierwszej i kolejnych liniach leczenia przerzutowego nowotworu

⁵ tylko, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca trastuzumabem i czas od jej zakończenia do nawrotu wynosi nie więcej niż 12 miesięcy. Dopuszczalne jest kwalifikowanie chorych z nawrotem podczas uzupełniającego leczenia trastuzumabem do stosowania lapatynibu w pierwszej i kolejnych liniach leczenia przerzutowego nowotworu

Dodatkowo w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka piersi (ICD-10 C 50) finansowane są w Polsce: karboplatyna, kapecytabina, cisplatyna, cyklofosamid, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, doksorubicyna liposomalna liposomalna, epirubicyna, winorelbina, winkrystyna, tamoksifen, paklitaksel, mitomycyna, metotreksat, ifosfamid, gemcytabina, fulwestrant, fluorouracyl, etopozyd, epirubicyna.

W ramach refundacji aptecznej finansowane są Polsce ponadto m.in.: eksemestan (nowotwory złośliwe; rak piersi w II rzucie hormonoterapii), letrozol (nowotwory złośliwe – rak piersi w II rzucie hormonoterapii; wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii), anastrozol (nowotwory złośliwe – rak piersi w II rzucie hormonoterapii, wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii), tamoksifen (nowotwory złośliwe).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Biorąc pod uwagę aktualne zapisy Programu lekowego B.9. oraz wnioskowane wskazanie dla leku Enhertu® (leczenie przerzutowego raka piersi w drugiej, trzeciej lub czwartej linii leczenia) w tabeli poniżej przedstawiono obecnie stosowane schematy leczenia dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi w Polsce. Kolorem zaznaczono potencjalne umiejscowienie leku Enhertu® w schemacie leczenia.

Tabela 10.
Schematy leczenia dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi w Polsce

Populacja			
Linia leczenia	POPULACJA CHORYCH PRZERZUTOWYCH	POPULACJA CHORYCH PO LECZENIU OPERACYJNYM*	POPULACJA CHORYCH PO LECZENIU OPERACYJNYM – CHORZY PO NAWROCIE >12 miesięcy*
I linia	Trastuzumab+Pertuzumab +Docetaksel lub Trastuzumab+/-	Trastuzumab emtanzyna lub lapatynib + kapecytabina	Trastuzumab + Pertuzumab + Docetaksel

	Chemioterapia+/- Hormonoterapia		
II linia	Trastuzumab emtanzyna lub lapatynib + kapecytabina	Lapatynib + kapecytabina lub trastuzumab emtanzyna (w zależności od terapii wybranej w poprzedniej linii leczenia)	Trastuzumab emtanzyna lub lapatynib + kapecytabina
III linia	Lapatynib + kapecytabina lub trastuzumab emtanzyna (w zależności od terapii wybranej w poprzedniej linii leczenia)	Chemioterapia	Lapatynib + kapecytabina lub trastuzumab emtanzyna (w zależności od terapii wybranej w poprzedniej linii leczenia)
IV linia	Chemioterapia	-	Chemioterapia

* W Programie lekowym finansowany jest w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) trastuzumab (w skojarzeniu z chemioterapią) lub trastuzumab z pertuzumabem (w skojarzeniu z chemioterapią). W leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) finansowany jest trastuzumab (w skojarzeniu z chemioterapią)

4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Rak piersi jest drugim najczęściej występującym nowotworem na świecie, a w 2018 roku rak piersi dotyczył ponad 11,0% wszystkich nowych przypadków raka [GLOBOCAN 2018]. Szacuje się, że około 6% przypadków raka piersi jest uznane za przerzutowe w chwili rozpoznania [Komen 2018, Cancer.Net., MBCN 2019], a 72% przypadków nowotworu w stadium I-III stanie się chorobą przerzutową [Mariotto 2017]. Około 20,0% wszystkich przerzutowych przypadków raka piersi jest HER2+ w tym 13,3% (HR+)/HER2+, a 7,4% (HR-)/HER2+[Brouckaert 2017].

Rak piersi niesie ze sobą znaczne obciążenie fizyczne i psychiczne chorych. Jakość życia u chorych z przerzutowym rakiem piersi jest niższa niż u chorych z innym typem raka piersi czy w populacji ogólnej. Negatywnie na jakość życia chorych wpływa szeroki zakres objawów fizycznych takich jak bezsenność, zmęczenie, trudności z koncentracją, neuropatia i ból [Danesh 2014]. Kobiety zgłaszają także obawy dotyczące swojego wyglądu, szczególnie te związane z wypadaniem włosów i zmianami w wyglądzie piersi [Mosher 2013]. Chorym towarzyszą również zaburzenia psychiczne takie jak depresja i niepokój [Grabsch 2006]. Dodatkowo utrata pracy u chorych z przerzutowym rakiem piersi może obniżać poczucie własnej wartości i powodować trudności finansowe [Corneliussen-James 2011].

Jak wskazano w rekomendacji *NICE 2021* w opinii ekspertów obecność nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi jest niezwykle trudna dla chorych i ich rodzin. Może powodować znaczny niepokój i strach, a niepewność jest najtrudniejsza dla wielu osób. Te uczucia mogą negatywnie wpływać na zdrowie psychiczne chorych. Osoby z nieoperacyjnym lub

przerzutowym rakiem piersi muszą organizować swoje życie wokół wizyt w szpitalu, co ogranicza ich codzienne czynności. Nieresekcyjny lub przerzutowy rak piersi jest nieuleczalny, a terapia ma na celu jedynie zatrzymanie postępu choroby, przedłużenie życia oraz utrzymanie lub poprawę jakości życia tak długo, jak to możliwe. Leczenie trwa tak długo, jak jest skuteczne. Obciążenie chorobą u osób z HER2-dodatnim nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi jest znaczne. W opinii ekspertów klinicznych NICE u osób z HER2-dodatnim nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, który rozwinął się po 2 lub więcej terapiach anty-HER2, występuje duże obciążenie objawami, a ich choroba jest oporna na poprzednie linie leczenia. Należy także pamiętać, że u chorych stosujących uprzednio kilka linii leczenia, prawdopodobieństwo odpowiedzi na kolejną terapię jest zdecydowanie mniejsze [NICE 2021].

Pomimo postępów w leczeniu raka piersi i korzyści związanych z wprowadzeniem terapii celowanych, HER2-dodatni przerzutowy rak piersi wciąż pozostaje nieuleczalną chorobą, z wysokimi wskaźnikami progresji i krótkim czasem przeżycia [Larionov 2018]. T-DM1 został wprowadzony w 2013 roku i stał się standardową opcją leczenia drugiej linii (po zastosowaniu trastuzumabu i taksanów) ze względu na poprawę przeżycia wykazaną w badaniu *EMILIA* [Verma 2012]. Kolejną istotną zmianą było wprowadzenie pertuzumabu, który w połączeniu z trastuzumabem przy zastosowaniu podejścia podwójnej blokady spowodował poprawę PFS i OS oraz stał się standardową opcją leczenia pierwszej linii. Dowody, na podstawie których zatwierdzono T-DM1, opierały się na badaniu klinicznym *EMILIA*, które różni się od kohorty T-DM1 w obecnej praktyce klinicznej tym, że w czasie trwania badania pertuzumab nie był zatwierdzony do stosowania w leczeniu przerzutów. Zgodnie z wynikami aktualnych badań rzeczywistej praktyki klinicznej chorzy, którzy byli pierwotnie leczeni pertuzumabem, mogą słabiej reagować na późniejsze leczenie T-DM1. [Vici 2017, Dzimitrowicz 2016, Lupichuk 2019, Noda-Narita 2019].

Obecnie w ramach *Programu lekowego leczenia chorych na raka piersi* (ICD-10 C 50) w przypadku raka przerzutowego choroby mogą otrzymać nie więcej niż 3 linie leczenia. Przerzutowy rak piersi HER2+ jest chorobą agresywną, a u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej rokowanie w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie jest niekorzystne. W przypadku przerzutowego raka piersi progresja po leczeniu pierwszej linii stanowi czynnik rokowniczy krótszego czasu przeżycia [Yardley 2014]. U chorych bardziej przeleczonych szansa na odpowiedź na leczenie w kolejnej linii jest mniejsza, a szacowana mediana przeżycia chorych stosujących III linię leczenia w przerzutowym HER2+ raku piersi wynosi 3-6 miesięcy [Modi 2020]. **W analizowanej grupie chorych (druga i kolejne linie leczenia) istnieje zatem**

wysoce niezaspokojona potrzeba wprowadzenia kolejnej, skutecznej terapii anty-HER2, które może przedłużyć przeżycie chorych przy akceptowalnej tolerancji i jakości życia.

Przedmiotem niniejszej analizy jest produkt leczniczy Enhertu®, trastuzumab derukstekan. Substancja czynna leku składa się z dwóch połączonych ze sobą składników czynnych:

- trastuzumabu – przeciwciała monoklonalnego (rodzaju białka) zaprojektowanego do przyłączania białka HER2, które występuje w dużych ilościach na powierzchni niektórych komórek nowotworowych. Przyłączając się do HER2, trastuzumab aktywuje komórki układu odpornościowego, które następnie zabijają komórki nowotworowe. Ponadto trastuzumab powstrzymuje HER2 od stymulacji wzrostu komórek nowotworowych;
- derukstekanu – substancji toksycznej, zabijającej komórki w trakcie ich podziałów i wzrostu. Substancja ta uaktywnia się po przyłączeniu się trastuzumabu do białka HER2 i przedostaniu się go do komórek nowotworowych. Derukstekan blokuje enzym zwany topoizomerazą I, który uczestniczy w kopiowaniu DNA komórki, potrzebnego do wytwarzania nowych komórek. Zablokowanie aktywności enzymu zapobiega namnażaniu komórek nowotworowych, które ostatecznie obumierają [EPAR 2020].

Zarówno najnowsze wytyczne europejskie *ESMO 2021*, jak i amerykańskie *NCCN 2022* wskazują terapię trastuzumabem derukstekanem jako jedyną preferowaną opcję terapeutyczną w 2. linii leczenia HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi, bądź w dalszych liniach, jeśli nie został wykorzystany w 2. linii [ESMO 2021, NCCN 2022].

Należy podkreślić iż w rekomendacji *NICE 2021* wskazano, że eksperci kliniczni uznali trastuzumab derukstekan za lek innowacyjny. Terapia ta może stanowić znaczą zmianę w odniesieniu do możliwości poprawy wyników klinicznych i leczenia HER2-dodatniego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka piersi po 2 lub więcej terapiach. Komitet uznał, że trastuzumab derukstekan może przynieść chorym znaczne korzyści [NICE 2021].

Należy także zauważyć, że FDA przyznała trastuzumabowi derukstekanowi **status terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy*)** w leczeniu przerzutowego raka piersi HER2+, co potwierdza niezaspokojoną potrzebę medyczną, w rozpatrywanej grupie chorych [FDA 2019]. FDA przyznała także status szybkiej ścieżki (ang. *Fast Track*) w leczeniu HER2+ nieresekcyjnego i/lub przerzutowego raka piersi u chorych z progresją choroby po wcześniejszej terapii celowanej na HER2, w tym terapii TDM-1 [FDA 2019a].

Opublikowanie wyników badania *DESTINY-Breast03*, w którym uzyskano wysoce istotną klinicznie i statystycznie poprawę w PFS w porównaniu z grupą stosującą T-DM1, wpłynęło na zmianę paradygmatu leczenia chorych z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi (*NCCN 2022*, *ESMO 2021*) trastuzumab derukstekan stał się preferowaną opcją terapeutyczną. W związku z tym koniecznym wydaje się zapewnienie chorym w Polsce dostępu do tej terapii.

Niewątpliwe znaczenie w kwestii skali niezaspokojonej potrzeby medycznej ma fakt, iż najnowsza aktualizacja listy 10 najważniejszych nowych terapii onkologicznych – TOP 10 ONKO (zestawienie na 2022 rok) obejmuje aż 3 terapie raka piersi, wśród których znalazł się również T-DXd. Należy nadmienić, że analizę przeprowadza się w oparciu o takie kryteria jak poziom zaspokojenia potrzeb chorych, ich rokowania na podstawie analizy przeżyć, ocena leku w skali ESMO, ocena FDA (określenie terapii jako „przełomowej”), a także istotność obszaru terapeutycznego (wyrażana danymi epidemiologicznymi). W konsekwencji wyszczególnia się terapie, które następnie zostają poddane ocenie ekspertów PTOK. **T-DXd został wskazany przez 8 ekspertów, w tym dwukrotnie na najwyższym miejscu, co pozwoliło mu zająć 1. miejsce w zestawieniu terapii wymagających pilnej refundacji w 2022 roku⁶ [Raport Onkologia 2022].**

Produkt leczniczy Enhertu® finansowany w ramach *Programu lekowego B.9* **może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.**

5. Interwencja – trastuzumab derukstekan

Produkt leczniczy Enhertu® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 18 stycznia 2021 r. w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2. W dniu 11 lipca 2022 EMA podjęła pozytywną decyzję o rozszerzeniu wskazania o populację chorych, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Daiichi Sankyo Europe GmbH.

⁶ 9 ekspertów wskazywało 10 leków, w kolejności od najbardziej istotnego z punktu widzenia priorytetu refundacyjnego w 2022 roku do najmniej istotnego. Głosy mogły być oddawane na nowo zarejestrowane cząsteczki (5 lat), które nie były dotychczas refundowane lub które kandydowały do refundacji w nowych wskazaniach.

Lek Enhertu® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w fiolkach zawierających po 100 mg trastuzumabu derukstekanu. Po rekonstytucji jedna fiołka z 5 ml roztworu zawiera 20 mg/ml trastuzumabu derukstekanu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 10.
Charakterystyka produktu leczniczego Enhertu®

Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC⁴	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FD04.
Działanie leku	Produkt leczniczy Enhertu®, trastuzumab derukstekan, jest koniugatem leku z przeciwciałem ukierunkowanym na HER2. Przeciwciałem jest humanizowaną immunoglobuliną IgG1 anty-HER2 przyłączoną do derukstekanu, inhibitora topoizomerazy I, związaną przez rozszczepialny łącznik oparty na tetrapeptydzie. Funkcją części przeciwciała jest wiązanie się z HER2 ulegającym ekspresji na powierzchni niektórych komórek nowotworowych. Po związaniu kompleks trastuzumab derukstekan ulega internalizacji i rozszczepieniu wewnątrzkomórkowego łącznika przez enzymy lizosomalne, które ulegają regulacji w górę w komórkach nowotworowych. Po uwolnieniu, po przejściu przez błonę komórkową, powoduje uszkodzenie DNA i apoptotyczną śmierć komórki.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Enhertu® w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2. Chorzy leczeni trastuzumabem derukstekanem powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni status nowotworu, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym lub stosunek $\geq 2,0$ według hybrydyzacji in situ lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ dokonanej przy pomocy wyrobu medycznego do 3 diagnostyki in vitro z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu.
Dawkowanie i sposób Przyjmowania	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu® wynosi 5,4 mg/kg podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Początkową dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Jeśli wcześniejszy wlew był dobrze tolerowany, kolejne dawki produktu leczniczego Enhertu® można podawać w postaci 30-minutowych wlewów. Należy zmniejszyć szybkość podawania produktu leczniczego Enhertu® lub podawanie przerwać, jeśli u chorego wystąpią objawy związane z wlewem. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji związanych z wlewem należy całkowicie odstawić produkt leczniczy Enhertu®.</p> <p><u>Dostosowanie dawki</u></p> <p>Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania, zmniejszenia dawki lub zaprzestania leczenia produktem leczniczym Enhertu® zgodnie z wytycznymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwsze zmniejszenie dawki do 4,4 mg/kg; • drugie zmniejszenie dawki do 3,2 mg/kg; • konieczne dalsze zmniejszenie dawki - należy przerwać leczenie. <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Enhertu® jest przeznaczony do podawania dożylnego. Musi być rozpuszczony i rozcieńczony przez personel medyczny i podany we wlewie dożylnym. Produktu leczniczego Enhertu® nie wolno podawać</p>

	<p>we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Produktu leczniczego Enhertu® nie należy zastępować trastuzumabem ani trastuzumabem emtanzyną.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>W ramach <i>Programu lekowego leczenia chorych na raka piersi trastuzumabem derukstekanem (ICD-10 C 50)</i>.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Enhertu® powinien być przepisywany przez lekarza i podawany pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Aby zapobiec błędowi dotyczącemu produktu leczniczego, ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek i upewnić się, że przygotowywanym i podawanym produktem leczniczym jest Enhertu® (trastuzumab derukstekan), a nie trastuzumab czy trastuzumab emtanzyna.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu® należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę o dolegliwościach takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kaszel, duszność, gorączka lub inne nowe lub pogarszające się problemy ze strony układu oddechowego; • dreszcze, gorączka, owrzodzenie jamy ustnej, ból brzucha lub ból podczas oddawania moczu; • nowa lub pogarszająca się duszność, kaszel, zmęczenie, obrzęk kostek lub nóg, nieregularne bicie serca, nagłe zwiększenie masy ciała, zawroty głowy lub utrata przytomności; • problemy z wątrobą. <p>Należy poinformować chorych o natychmiastowej konieczności zgłaszanie kaszlu, duszności, gorączki i (lub) wszelkich nowych lub nasilających się objawów ze strony układu oddechowego.</p> <p>Należy przekazać choremu, że konieczne jest poinformowanie lekarza lub pielęgniarki o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które chory planuje stosować.</p> <p>U kobiet w wieku rozrodczym należy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu® ustalić status ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu®.</p> <p>Kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu® ani przez 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Jednakże, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Enhertu®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.</p> <p>Mężczyzn, których partnerki są w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu® i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu®.</p> <p>Mężczyzn należy poinformować o braku możliwości zamrażania i oddawania nasienia przez cały okres leczenia oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu®.</p> <p>Produkt leczniczy Enhertu® może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Chorym należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w przypadku wystąpienia zmęczenia, bólu głowy lub zawrotów głowy podczas leczenia produktem leczniczym Enhertu®.</p>

<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>U kobiet, które zajądą w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Enhertu® lub w ciągu 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu®, zaleca się ściśle monitorowanie.</p> <p>Podczas przyjmowania tego leku może być konieczne monitorowanie czynności wątroby przez lekarza.</p> <p>Chorych należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc. Oznaki śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy niezwłocznie zbadać. Pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy ocenić za pomocą obrazowania radiograficznego, najlepiej tomografii komputerowej (TK). Należy rozważyć konsultację z pulmonologiem. W przypadku bezobjawowej (stopnia 1) śródmiąższowej choroby płuc lub bezobjawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć leczenie kortykosteroidami (np. $\geq 0,5$ mg/kg prednizolonu lub jego odpowiednika).</p> <p>Chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy uważnie monitorować pod kątem działań niepożądanych, w tym śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc.</p> <p>Należy wykonać pełną morfologię krwi przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu® i przed każdym podaniem oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W oparciu o nasilenie neutropenii może być konieczne przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki produktu leczniczego Enhertu®.</p> <p>Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu® oraz w regularnych odstępach czasu podczas leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, należy wykonywać standardowe badania czynności serca (echokardiogram lub badanie MUGA) w celu oceny LVEF.</p> <p>Produkt leczniczy Enhertu® oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta. Oznacza to, że będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.</p>

Zródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Enhertu®* [ChPL Enhertu®]

5.1. Rekomendacje finansowe

5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w analizowanym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących zagranicznych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awmsg.nhs.wales/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>;

- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Łącznie odnaleziono 4 dokumenty dotyczące finansowania produktu leczniczego Enhertu® we wnioskowanej populacji. Wszystkie odnalezione rekomendacje są pozytywne.

Tabela 6.
Organizacje zagraniczne, które wydały rekomendacje finansowe dla ocenianej interwencji

Lek	Organizacja	Rok wydania
Enhertu®	CADTH	2022
	HAS	2022
	NICE	2021
	SMC	2021

Rekomendacja wydana przez CADTH dotyczy objęcia leczeniem T-DXd populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymywali trastuzumab i taksan w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej, a także wśród chorych, których guzy uległy progresji w ciągu 6 miesięcy od zastosowania neoadjuwantowej lub adjuwantowej terapii trastuzumabem i taksanem [CADTH 2022].

W rekomendacji *CADTH 2022* uwzględniono ponadto szczególne warunki, zgodnie z którymi lek będzie zlecany u chorych na HER2+ raka piersi, spełniających określone poniżej warunki:

- chorzy w ramach leczenia choroby przerzutowej nie stosowali koniugatów przeciwciał anty-HER2 z lekiem (np. T-DM1). Dozwolone jest wcześniejsze stosowanie koniugatów przeciwciał z lekiem w ramach terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, w przypadku, gdy progresja choroby nie nastąpiła w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej;
- leczenie T-DXd należy przerwać w przypadku wystąpienia progresji choroby wg kryteriów mRECIST lub nieakceptowalnej toksyczności;
- ocena progresji choroby powinna być oparta na co 2-3 miesięcznej ocenie klinicznej i radiograficznej lub częstszej, jeśli klinicysta uzna to za konieczne [CADTH 2022].

Rekomendacja HAS z 2022 roku obejmuje zastosowanie T-DXd w monoterapii dorosłych chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia oparty na anty-HER2 [HAS 2022]. W rekomendacji HAS podkreślono, że leczenie T-DXd powinno być dostępne dla chorych, którzy byli wcześniej leczeni z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub zaawansowanej i doświadczyli progresji choroby, lub u których w trakcie leczenia uzupełniającego lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia doszło do nawrotu choroby [HAS 2022].

Rekomendacje wydane przez NICE [NICE 2021a] i SMC w 2021 r. [SMC 2021] dotyczą finansowania produktu leczniczego Enhertu® w leczeniu chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia oparte na anty-HER2. Ponadto na stronie NICE opublikowano informacje o planowanym na styczeń 2023 roku wydaniu rekomendacji dla T-DXd w populacji chorych, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2. Dodatkowo na stronie Walijskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (AWMSG) znajduje się informacja, że ocena produktu leczniczego Enhertu® w leczeniu dorosłych z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym i/lub przerzutowym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymali dwie lub więcej terapii anty-HER2, spełnia kryteria wykluczenia AWMSG z uwagi na złożenie wniosku do NICE [AWMSG 2021]. Swoją decyzję zapowiada również niemiecki G-BA – procedura oceny T-DXd w HER2+ raku piersi ma zostać ogłoszona w styczniu 2023 roku [G-BA 2022].

Szczegółowy opis rekomendacji *CADTH 2022*, *HAS 2022*, *NICE 2021*, i *SMC 2021* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Rodzaj rekomendacji
CADTH 2022	HER2-dodatni nieoperacyjny lub przerzutowy rak piersi u dorosłych po co najmniej 1 schemacie opartym na anty-HER2, u których doszło do nawrotu choroby w czasie trwania leczenia lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej	Pozytywna
HAS 2022	HER2-dodatni nieoperacyjny lub przerzutowy rak piersi u dorosłych po co	Pozytywna

	najmniej 1 schemacie leczenia z zastosowaniem anty-HER2	
NICE 2021	HER2-dodatni nieoperacyjny lub przerzutowy rak piersi u dorosłych po 2 lub więcej terapiach z zastosowaniem anty-HER2	Pozytywna
SMC 2021	HER2-dodatni nieoperacyjny lub przerzutowy rak piersi u dorosłych po 2 lub więcej schematach terapii z zastosowaniem anty-HER2	Pozytywna

CADTH opiera swoją decyzję na dowodach z badania *DESTINY-Breast03*, które wykazały, że T-DXd spowodował statystycznie i klinicznie istotną poprawę PFS wśród chorych określonych w kryteriach populacyjnych. W przeglądzie CADTH nie zidentyfikowano dowodów wskazujących na korzyści wynikające ze stosowania T-DXd u chorych z ECOG PS większym niż 1, gdyż badanie *DESTINY-Breast03* obejmowało chore z ECOG z zakresu 0-1. Na podstawie opinii ekspertów klinicznych przyznano, że wybrane chore z ECOG=2 powinny być również brane pod uwagę w kwalifikacji do leczenia, zgodnie z decyzją lekarską. W rekomendacji CADTH stwierdzono, że lek Enhertu® zaspokaja potrzebę chorych w zakresie nowych metod leczenia u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi oraz charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. W odniesieniu do oceny analizy ekonomicznej, konieczne jest obniżenie ceny leku Enhertu® względem ceny podanej w publicznym wykazie.

Natomiast rekomendacja *NICE 2021* określa, że trastuzumab derukstekan jest zalecany do stosowania w ramach *Cancer Drugs Fund* (funduszu dotyczącego leków w chorobach nowotworowych). Dodatkowo finansowanie to jest rekomendowane pod warunkiem przestrzegania zasad umowy dotyczącej dostępu do leku.

Powyższą rekomendację dotyczącą finansowania produktu leczniczego Enhertu® *NICE* uzasadnia faktem, że obecne leczenie nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi obejmuje terapię anty-HER2. Po 2 lub więcej terapiach anty-HER2 standardowym leczeniem jest chemioterapia (taka jak zastosowanie kapecytabiny, winorelbiny lub erybuliny). Trastuzumab derukstekan jest terapią anty-HER2, którą można zastosować po 2 lub więcej terapiach anty-HER2. Jednakże, dowody z badań klinicznych są ograniczone. Istnieje jednoramienne badanie trastuzumabu derukstekanu, co oznacza, że nie jest on bezpośrednio porównywany z żadnym innym leczeniem. Pośrednie porównania trastuzumabu derukstekanu z chemioterapią sugerują, że może on wydłużyć czas do progresji choroby, a także długość życia chorych. Brakuje jednak danych dokładnie określających długość życia chorych, ponieważ istnieją różnice między badaniami włączonymi do porównań pośrednich,

a ostateczne dane z badania dotyczącego samego trastuzumabu derukstekanu nie są jeszcze dostępne⁷. Z tego powodu oszacowania dotyczące opłacalności kosztowej są niepewne i nie można zalecać trastuzumabu derukstekanu do rutynowego stosowania w ramach brytyjskiej publicznej służby zdrowia. Należy przy tym wskazać, że rekomendacja *NICE 2021* nie uwzględnia wyników randomizowanego badania *DESTINY-Breast03* porównującego T-DXd i T-DM1, ponieważ została wydana przed ich publikacją. Ponadto w styczniu 2023 roku planowane jest wydanie rekomendacji *NICE* dla populacji chorych, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anti-HER2

Przewiduje się jednak, że stosowanie trastuzumabu derukstekanu może być opłacalne pod warunkiem, że dalsze dane wykażą wydłużenie życia chorych dzięki temu leczeniu. Innym trwającym badaniem jest bezpośrednio porównanie trastuzumabu derukstekanu z terapiami anti-HER2 i chemioterapią. Dane z badań nad trastuzumabem derukstekanem oraz z praktyki brytyjskiej publicznej służby zdrowia pomogłyby uzyskać pewność dotyczącą skuteczności klinicznej. Podsumowując, aktualnie trastuzumab derukstekan jest zalecany do stosowania w ramach *Cancer Drugs Fund* [*NICE 2021*].

W rekomendacji *SMC* podkreślono, że w ramach obecnego standardu opieki w Szkocji chorzy otrzymują zazwyczaj schemat zawierający trastuzumab w pierwszej linii oraz T-DM1 w monoterapii w drugiej linii. Nie ma jasno zdefiniowanego standardu postępowania wśród chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi po zastosowaniu dwóch lub więcej schematów opartych na anti-HER2 [*SMC 2021*].

W opinii ekspertów klinicznych *SMC*, T-DXd wypełnia niezaspokojoną potrzebę w tym obszarze terapeutycznym, ponieważ jest lekiem ukierunkowanym na HER2, stosowanym w leczeniu trzeciej linii po schemacie zawierającym trastuzumab i T-DM1 w monoterapii. T-DXd jest lekiem innowacyjnym, a jego stosowanie jest uważane za postęp terapeutyczny w porównaniu z obecnie stosowaną chemioterapią [*SMC 2021*].

⁷ Rekomendacja *NICE 2021* nie uwzględnia wyników randomizowanego badania *DESTINY-Breast03* porównującego T-DXd i T-DM1, ponieważ została wydana przed ich publikacją

5.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Enhertu® stosowanego w analizowanym wskazaniu.

Nie odnaleziono dokumentów rekomendujących refundację produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu HER-2 dodatniego raka piersi u dorosłych chorych.

6. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w np. 25 pkt 14 lit. C tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką [AOTMiT 2016]. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Biorąc pod uwagę informacje przedstawione w odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi trastuzumab derukstekan jest zalecany w II, III lub kolejnej linii leczenia.

Bazując na zapisach wytycznych klinicznych w poniższej tabeli przedstawiono zalecenia dotyczące II i kolejnych liniach leczenia w przerzutowym HER2-dodatni raku piersi. W tabeli wyróżniono, które z rekomendowanych opcji terapeutycznych są w Polsce refundowane, a tym samym powinny stanowić komparator dla trastuzumabu derukstekanu.

Tabela 8.
Podsumowanie polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi

Organizacja	II linia leczenia	Kolejne linie leczenia
<i>NCCN 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> trastuzumab derukstekan [1]; trastuzumab emtanzyna [2A]; 	<p>Wskazane opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> trastuzumab derukstekan; trastuzumab emtanzyna; tukatynib + trastuzumab + kapecytabina [1]; trastuzumab + docetaksel lub winorelbina [2A]; trastuzumab + paklitaksel ± karboplatyna [2A]; kapecytabina + trastuzumab lub kapecytabina+lapatynib [2A]; trastuzumab + lapatynib [2A]; trastuzumab + inne leki [2A]; neratynib + kapecytabina [2A]; margetuksymab + chemioterapia [2A].
<i>ESMO 2021</i>	<p>Trastuzumab derukstekan powinien być stosowany jako II linia leczenia po progresji choroby w czasie terapii taksanami i trastuzumabem [I, A].</p> <p>T-DM1 jest terapią II linii po progresji w czasie terapii taksanami i trastuzumabem w przypadkach, kiedy trastuzumab derukstekan nie jest dostępny [I, A].</p> <p>Tukatynib/kapecytabina/trastuzumab lub trastuzumab derukstekan może być stosowany w II linii leczenia u wybranych chorych z przerzutami do mózgu [II, A].</p>	<p>Wskazane opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> tukatynib/kapecytabina/trastuzumab [I, A] – III linia; trastuzumab derukstekan [III, A] – III linia; T-DM1 [I, A] – III linia; lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, trastuzumabem lub terapią endokrynologiczną [I, C] – kolejne linie; neratynib [I, C] – kolejne linie; margetuksymab [I, B] – kolejne linie; w przypadku braku innych opcji terapeutycznych można rozważyć zastosowanie trastuzumabu [III, A].
<i>PTOK 2020</i>	<p>W drugiej lub kolejnych liniach leczenia należy zastosować trastuzumab emtanzynę [I, A].</p>	<p>Wskazane opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną [I, B]; skojarzenia lapatynibu z trastuzumabem [II, B]; skojarzenie trastuzumabu z kapecytabiną i tukatynibem [I, B]; trastuzumab derukstekan [II, B].

Dodatkowo w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka piersi (ICD-10 C 50) finansowane są w Polsce: karboplatyna, kapecytabina, cisplatylna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, doksorubicyna liposomalna liposomalna, epirubicyna, winorelbina, winkrystyna, tamoksifen, paklitaksel, mitomycyna, metotreksat, ifosfamid, gemcytabina, fulwestrant, fluorouracyl, etopozyd, epirubicyna.

W poniższej tabeli zaznaczono potencjalne umiejscowienie leku Enhertu® w schemacie leczenia biorąc pod uwagę aktualne zapisy Programu lekowego B.9. oraz wnioskowane wskazanie dla leku Enhertu® (kolorem zaznaczono potencjalne umiejscowienie leku Enhertu® w schemacie leczenia).

Tabela 10.
Schematy leczenia dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi w Polsce

Populacja			
Linia leczenia	POPULACJA CHORYCH PRZERZUTOWYCH	POPULACJA CHORYCH PO LECZENIU OPERACYJNYM*	POPULACJA CHORYCH PO LECZENIU OPERACYJNYM - CHORZY PO NAWROCIE >12 miesięcy*
I linia	Trastuzumab+Pertuzumab +Docetaksel lub Trastuzumab+/- Chemioterapia+/- Hormonoterapia	Trastuzumab emtanzyna lub lapatynib + kapecytabina	Trastuzumab + Pertuzumab + Docetaksel
II linia	Trastuzumab emtanzyna lub lapatynib + kapecytabina	Lapatynib + kapecytabina lub trastuzumab emtanzyna (w zależności od terapii wybranej w poprzedniej linii leczenia)	Trastuzumab emtanzyna lub lapatynib + kapecytabina
III linia	Lapatynib + kapecytabina lub trastuzumab emtanzyna (w zależności od terapii wybranej w poprzedniej linii leczenia)	Chemioterapia	Lapatynib + kapecytabina lub trastuzumab emtanzyna (w zależności od terapii wybranej w poprzedniej linii leczenia)
IV linia	Chemioterapia	-	Chemioterapia

* W Programie lekowym finansowany jest w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) trastuzumab (w skojarzeniu z chemioterapią) lub trastuzumab z pertuzumabem (w skojarzeniu z chemioterapią). W leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) finansowany jest trastuzumab (w skojarzeniu z chemioterapią) oraz trastuzumab emtanzyna

Biorąc pod uwagę informacje wskazane powyżej jako technologię alternatywną dla **trastuzumabu derukstekanu** w rozpatrywanym wskazaniu tj. w leczeniu przerzutowego raka piersi w drugiej, trzeciej lub czwartej linii leczenia należy wskazać następujące opcje:

- **lapatynib + kapecytabinę;**
- **trastuzumab emtanzynę;**
- **chemioterapię (np. winorelbina, paklitaksel, karboplatyna, kapecytabina).**

6.1. Opis komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono opis substancji wskazanych jako komparatory dla trastuzumabu derukstekanu w leczeniu chorych z populacji docelowej. W przypadku chemioterapii podano opis przykładowych substancji.

Tabela 9.
Charakterystyka substancji wskazanych jako komparatory dla trastuzumabu derukstekanu w leczeniu chorych z populacji docelowej

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ⁸⁸)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
Docetaksel (np. Docetaxel-Ebewe®)	Grupa farmakoterapeutyczna: taksany. Kod ATC: L01CD02	12.04.2010 r. EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	Lek pobudza łączenie się tubuliny w trwałe mikrotubule oraz hamuje ich rozpad, zmniejszając ilość wolnej tubuliny. Docetaksel w połączeniu z mikrotubulami nie wpływa na liczbę protofilamentów.	M.in. w połączeniu z trastuzumabem jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u chorych, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów, w monoterapii jest wskazany w	W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m ² pc., podawana 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m ² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m ² pc., co 3 tygodnie, przez 6 cykli. W przypadku leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z	Zakażenia (w tym posocznica i zapalenie płuc), neutropenia, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, jadłowstręt, neuropatia czuciowa i ruchowa, zaburzenia smaku, duszność, zaburzenia rytmu serca, zapalenie jamy ustnej,	Finasowanie w ramach: katalogu chemioterapii c.19 Poziom odpłatności: bezpłatny

⁸⁸ Gdy brak zdarzeń występujących bardzo często

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ⁸)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
				<p>leczeniu chorych z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniej stosowanych leków cytotoksycznych.</p>	<p>przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu, docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. stosuje się w skojarzeniu z doksorubicyną (50 mg/m² pc.). W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. co trzy tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W skojarzeniu z kapecytabiną zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. co trzy tygodnie, podawana jednocześnie z kapecytabiną w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę (w ciągu 30 minut po posiłku) przez 2 tygodnie, a następnie 1 tydzień przerwy.</p>	<p>biegunka, nudności, wymioty, łysienie, zmiany w obrębie paznokci, zatrzymanie płynów, astenia, nadwrażliwość.</p>	

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ⁸⁾)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
Winorelbina (np. Vinorelbine Accord [®])	Grupa farmakoterapeutyczna: alkaloidy Vinca i pochodne. Kod ATC: L01CA04	15.02.2017 r. Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Cytostatyk; hamuje polimeryzację tubuliny, wiążąc głównie mikrotubule mitotyczne (przy wysokich stężeniach również mikrotubule aksonalne); hamuje mitozę w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie/w trakcie następnej mitozy.	U osób dorosłych w leczeniu: - w monoterapii chorych z przerzutowym rakiem piersi (w stadium IV), jeśli stosowanie chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanu nie powiodło się lub jest niewskazane, - niedrobnokomórkowego raka płuc (III lub IV stadium).	Zazwyczaj stosowana dawka to 25– 30 mg/m ² pc, raz na tydzień. Maksymalna tolerowana dawka przypadająca na jedno podanie: 35,4 mg/m ² pc. Maksymalna dawka całkowita przypadająca na jedno podanie: 60 mg. Dorośli w terapii łączonej: Dawka i schemat podawania produktu leczniczego będą przystosowane do protokołu leczenia. Nawet dla chorych z powierzchnia ciała >2 m ² , całkowita dawka nigdy nie powinna przekraczać 120 mg/tydzień przy 60 mg/m ² /tydzień oraz 160 mg/tydzień przy 80 mg/m ² .	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, prowadzące głównie do neutropenii, niedokrwistość, zapalenie jamy ustnej, nudności i wymioty, zaburzenia neurologiczne, łysienie, przemijające zwiększenie parametrów czynnościowych wątroby, piekący ból, przebarwienie żyły i miejscowe zapalenie żył.	Finasowanie w ramach: katalogu chemioterapii c.63 Poziom odpłatności: bezpłatny
Paklitaksel (np. Paclitaxel Kabi [®])	Grupa farmakoterapeutyczna: alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany.	b/d; Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o	Lek jest antagonistą wobec mikrotubul – tworzy oraz stabilizuje mikrotubule, nie dopuszcza do ich	W leczeniu raka jajnika, raka piersi, zaawansowanej postaci niedrobnokomórkowego raka płuca oraz mięsaka Kaposiego związanego z AIDS.	Leczenie pierwszego rzutu raka piersi: w połączeniu z doksorubicyną (50 mg/m ²), powinien być podawany 24 godziny po doksorubicynie. Zalecana dawka paklitakselu to 220 mg/m ² podawanych dożylnie w ciągu trzech godzin z	Mielosupresja, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, krwawienia, objawy neurotoksyczności (głównie	Finasowanie w ramach: katalogu chemioterapii c.47 Poziom odpłatności: bezpłatny

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ⁸)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Kod ATC: 01CD01		depolimeryzacji; hamuje w ten sposób reorganizację sieci mikrotubul, która jest niezbędna do prawidłowej czynności podziałów mitotycznych. Przyczynia się również do powstawania nieprawidłowych skupisk mikrotubul (w trakcie całego cyklu komórkowego) oraz wiązek mikrotubulastralnych (w trakcie mitozy).		<p>trzytygodniowymi przerwami pomiędzy cyklami leczenia. W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² podawanych dożylnie w ciągu trzech godzin z trzytygodniowymi odstępami pomiędzy cyklami leczenia. W połączeniu z trastuzumabem może być podany we wlewie następnego dnia po pierwszej dawce trastuzumabu lub bezpośrednio po kolejnej dawce trastuzumabu, jeśli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana.</p> <p>Leczenie drugiego rzutu raka piersi: Zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m² podawanych w ciągu trzech godzin z trzytygodniowymi przerwami pomiędzy cyklami leczenia.</p>	neuropatia obwodowa), nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych, łysienie, bóle stawów, bóle mięśni, zakażenia (głównie układu moczowego i górnych dróg oddechowych), niedociśnienie, łagodne reakcje nadwrażliwości (uderzenia gorąca i wysypka).	

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ⁸⁾)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
Karboplatyna (np. Carboplatin Accord [®])	Grupa farmakoterapeutyczna: związki platyny. Kod ATC: L01XA02	14.04.2010 r. Accord Healthcare Limited	Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna indukuje zmiany nadspiralnej DNA, które polegają na „efekcie skrócenie DNA”.	W leczeniu zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego w: (a) leczeniu pierwszego rzutu, (b) leczeniu drugiego rzutu, jeśli leczenie innymi lekami okazało się nieskuteczne, oraz w leczeniu drobno-komórkowego raka płuca.	Zalecana dawka karboplatyny u wcześniej nieleczonych chorych dorosłych z prawidłową czynnością nerek wynosi 400 mg/m ² pc jako pojedyncza dawka podawana w infuzji dożylną przez 15 – 60 minut. Leczenia nie należy powtarzać przed upływem czterech tygodni od poprzedniego kursu karboplatyny i (lub) zanim liczba neutrofilów wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm ³ , a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm ³ . Zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20 – 25% w przypadku tych chorych, u których występują czynniki ryzyka, takie jak wcześniejsze leczenie powodujące mielosupresję i niski stopień stanu sprawności chorych.	Zahamowanie czynności szpiku, osłabienie ostrości słuchu, wymioty, nudności, ból brzucha, zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, zwiększone stężenie mocznika i fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności AspAT, zmniejszone stężenie sodu, potasu, wapnia i magnezu we krwi.	Finasowanie w ramach: katalogu chemioterapii c.6 Poziom odpłatności: bezpłatny
Kapecytabina (np. Capecitabine Accord [®])	Grupa farmakoterapeutyczna:	20 kwietnia 2012r.	Lek jest doustnym prekursorem cytotoksycznej	W leczeniu uzupełniającym po leczeniu chirurgicznym raka	W leczeniu skojarzonym z docetakselem, zalecana dawka początkowa kapecytabiny w leczeniu	Jadłowstręt, biegunka, wymioty, nudności,	Finasowanie w ramach: katalogu

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ⁸)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	analogi pirymidyn Kod ATC: L01BC06	Accord Healthcare Limited	cząsteczki 5-fluorouracylu, który blokuje w komórkach szybko go metabolizujących metylację kwasu deoksyuridylowego, wskutek czego nie powstaje kwas tymidylowy. Wpływa to na syntezę DNA, a także RNA i białek, gdyż niedobór tymidyny zaburza wzrost komórki i doprowadza do jej śmierci.	okreźnicy w stadium III; w leczeniu chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami; leczenie pierwszego wyboru u chorych z zaawansowanym rakiem żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny; w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu chemioterapii, w monoterapii chorych z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u	raka piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m ² 2 pc. dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m ² 2 pc. w 1 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie.	zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, uczucie zmęczenia, astenia.	chemioterapii C.5.a C.5.b C.5.c Poziom odpłatności: bezpłatny

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ⁸⁾)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
				chorych, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.			
Lapatynib (np. Tyverb®)	Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory kinazy białkowej. Kod ATC: L01XE07	10.06.2008 r. Novartis Europharm Limited	Lek jest inhibitorem wewnątrzkomórkowych domen kinazy tyrozynowej obydwu receptorów EGFR (ErbB1) i HER2 (ErbB2). Lapatynib hamuje wzrost komórek kontrolowany przez receptory ErbB w badaniach <i>in vitro</i> i w różnych modelach zwierzęcych.	Leczenie dorosłych chorych z rakiem piersi, u których nowotwór wykazuje nadekspresję receptora HER2 (ErbB2), w skojarzeniu z kapecytabiną, trastuzumabem lub inhibitorem aromatazy.	Tyverb® i kapecytabina: zalecana dawka leku Tyverb® to 1250 mg (tj. pięć tabletek) raz na dobę, w leczeniu ciągłym. Zalecana dawka kapecytabiny to 2000 mg/m ² pc./dobę, przyjmowane w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin, w dniach 1-14 w cyklach 21 dniowych. Tyverb® i trastuzumab: zalecana dawka leku Tyverb® to 1000 mg (tj. cztery tabletki) raz na dobę, w leczeniu ciągłym. Zalecana dawka trastuzumabu to 4 mg/kg podane w postaci dożylniej dawki nasycającej, a następnie 2 mg/kg dożylnie, raz na tydzień. Tyverb® i inhibitor aromatazy: zalecana dawka leku Tyverb® to 1500 mg (tj. sześć	Anoreksja, bezsenność, bóle głowy, uderzenia gorąca, krwawienia z nosa, kaszel, duszność, biegunka, nudności, wymioty, dyspepsja, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, ból brzucha, wysypka, suchość skóry, zespół dłoniowo-podeszwy, łysienie, świąd, bóle kończyn, ból pleców, bóle stawów, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia.	Finasowanie w ramach: programu lekowego b.9.FM Poziom odpłatności: bezpłatny

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ⁸)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
					tabletek) raz na dobę, w leczeniu ciągłym.		
Trastuzumab emtanzyna (np. Kadcyła [®])	Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01XC14	15.11.2013 r. Roche Registration GmbH	Jest koniugatem leku chemicznego i przeciwciała skierowanego przeciw HER2 – trastuzumabu, który jest humanizowanym przeciwciałem anty-HER2 IgG1, związanego kowalentnie z inhibitorem mikrotubul DM1 przez stabilny łącznik tioeterowy MCC. Emtanzyna jest kompleksem MCC-DM1; po połączeniu z HER2, trastuzumab emtanzyna ulega internalizacji za pośrednictwem	Leczenie dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2; leczenie dorosłych chorych z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksoidem, w połączeniu lub oddzielnie	Zalecaną dawkę wynosi 3,6 mg/kg masy ciała podawane w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy). Dawkę początkową należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Jeśli wcześniejszy wlew leku był dobrze tolerowany, kolejne dawki można podawać w 30-minutowych wlewach.	Zakażenie układu moczowego, małopłytkowość, niedokrwistość, hipokaliemia, bezsenność, neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy, krwawienia, nadciśnienie tętnicze, krwawienie z nosa, kaszel, duszność, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ból brzucha, wysypka bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, bóle mięśni, zmęczenie, gorączka,	Finasowanie w ramach: programu lekowego b.9.FM Poziom odpłatności: bezpłatny

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ⁸)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
			receptora, a następnie degradacji lizosomalnej, powodując uwolnienie katabolitów zawierających DM1.			osłabienie, zwiększenie aktywności aminotransferaz.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich ChPL i *Obwieszczenia MZ*

7. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Efektywność kliniczną nowych interwencji stosowanych w chorobach onkologicznych ocenia się najczęściej, opierając się na takich punktach końcowych, jak czas przeżycia całkowitego (OS) oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) [Władysiuł 2014].

Metody analizy przeżycia całkowitego pozwalają na oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia lub zgonu w poszczególnych punktach czasowych, przy uwzględnieniu danych dotyczących chorych, którzy z różnych przyczyn przedwcześnie zaprzestali udziału w badaniu. Przeżycie całkowite jest punktem końcowym o wysokiej istotności, zarówno z punktu widzenia chorego, jak i z perspektywy klinicysty [Władysiuł 2014].

PFS jest drugim najczęściej wykorzystywanym punktem końcowym w ocenie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych i zdefiniowany jest zazwyczaj jako czas pomiędzy randomizacją oraz wystąpieniem złożonego punktu końcowego, obejmującego progresję choroby lub zgon. Definicja PFS obejmuje progresję nowotworu, która nie zawsze wpływa w sposób bezpośredni na stan zdrowia i samopoczucia chorego, przez co stanowi czasami jedynie zastępczy punkt końcowy [Władysiuł 2014].

Dodatkowo w badaniach onkologicznych przedstawia się niekiedy czas do wystąpienia progresji choroby (TTP), oceniany na podstawie prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby w poszczególnych momentach okresu obserwacji. Pozostałe oceniane punkty

końcowe obejmują m.in. czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia i częstość występowania odpowiedzi na leczenie [Władysiuk 2014].

OS jest obiektywny i łatwy do ustalenia, jednak jego wiarygodna ocena wymaga zaangażowania dużych populacji chorych, jest bardzo czasochłonna oraz zaburzana przez procedurę *cross-over* i kolejne linie leczenia po zakończeniu udziału chorego w badaniu. Okazuje się, że w większości badań eksperymentalnych w dziedzinie onkologii wnioskowanie opiera się na punktach końcowych tj. PFS, TTP (czas do wystąpienia progresji choroby), czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia i ORR (całkowity odsetek odpowiedzi). Od połowy ubiegłej dekady obserwuje się coraz więcej rejestracji nowych leków (przede wszystkim ukierunkowanych molekularnie), które dokonały się na podstawie badań klinicznych niewykazujących znamienych korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Związek pomiędzy przeżyciem całkowitym (OS) a punktami mierzącymi progresję choroby (PFS/TTP) zależy od typu nowotworu, stanu zaawansowania nowotworu oraz linii leczenia [Władysiuk 2014].

W tabeli poniżej omówiono główne punkty końcowe analizowane w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w chorobach nowotworowych.

Tabela 10.
Punkty końcowe analizowane w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w chorobach nowotworowych

Punkt końcowy	Definicja	Rodzaj	Zalety	Ograniczenia
OS	Czas od momentu randomizacji do momentu zgonu chorego	Istotny klinicznie	Łatwo i obiektywnie mierzalny. Precyzja wyników.	Wymaga relatywnie dużej próby w badaniu i długiego okresu obserwacji (w zależności od typu nowotworu i linii leczenia). Trudno mierzalny w przypadku kolejnych linii leczenia lub metodyki <i>cross-over</i> .
PFS	Czas od momentu randomizacji do momentu obiektywnej progresji guza lub zgonu chorego (z dowolnej przyczyny)	Surogatowy	Nie wymaga dużej próby. Krótszy okres obserwacji. Brak wpływu metodyki <i>cross-over</i> lub kolejnej linii leczenia. Opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie.	Definicja PFS obejmuje progresję nowotworu, która nie zawsze wpływa w sposób bezpośredni na stan zdrowia i samopoczucia chorego. Ocena PFS nie jest tak obiektywna jak ocena OS, bowiem w wielu przypadkach trudno jednoznacznie zdefiniować progresję, a poza tym stwierdzenie momentu progresji uzależnione jest od częstotliwości wykonywania badań kontrolnych. W przypadku większości nowotworów, nie potwierdzono istnienia korelacji PFS z OS.
ORR	Suma odpowiedzi częściowej oraz całkowitej zgodnie z kryteriami RECIST ⁹	Surogatowy	Może być oceniany w badaniach bez grupy kontrolnej. Relatywnie mniejsza próba niż w badaniach dotyczących oceny OS. Punkt końcowy bezpośrednio związany ze stosowanym leczeniem.	Ocena zależna od czasu obserwacji.
Czas do wystąpienia progresji choroby	Czas od momentu randomizacji do momentu obiektywnej progresji guza	Surogatowy	Mała wielkość próby i krótszy okres obserwacji w porównaniu z OS. Nie jest zaburzony w badaniach typu <i>cross-over</i> . Obiektywna metoda oceny wielkości guza.	Brak dowodów w przypadku większości nowotworów na związek pomiędzy TTP i OS. Brak oceny stanu chorego. Częstość oceny zmian wpływa na pomiary.

⁹ kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe

<p>Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia</p>	<p>Złożony punkt końcowy, definiowany jako czas od momentu randomizacji do zaprzestania leczenia (zgon, progresja, działania niepożądane, inne przyczyny wycofania się chorego z badania)</p>	<p>Surogatowy</p>	<p>Uwzględnia rzeczywisty czas leczenia chorego.</p>	<p>Niezalecany w ocenie skuteczności leczenia, gdyż uwzględnia także czynniki inne niż skuteczność terapii. Czynniki te mogą być zależne np. od protokołu badania.</p>
--	---	-------------------	--	--

Źródło: opracowano na podstawie publikacji *Władysiuk 2014*

Według danych przedstawionych w *Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych* opublikowanych przez EMA w 2019 roku, wskazano iż w przypadku badań II fazy, ich celem powinna być m.in. ocena prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie. W badaniu należy udokumentować ORR zgodnie z międzynarodowymi standardami np. kryteriami RECIST lub WHO. W badaniu przedstawione powinny być także dane dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu do wystąpienia progresji choroby, potwierdzonej ORR oraz czasu przeżycia całkowitego [EMA 2019].

W przypadku badań III fazy akceptowalnym pierwszorzędowym punktem końcowym jest OS, PFS, czas przeżycia wolnego od choroby i częstość występowania wyleczeń. Wybór pierwszorzędowego punktu końcowego zależy od toksyczności ocenianej terapii tj. oczekiwanej długości przeżycia chorych po progresji, dostępnej terapii w kolejnej linii leczenia, częstości występowania ocenianej jednostki chorobowej. Jeśli jako pierwszorzędowy punkt końcowy wskazano PFS, to OS powinien być oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy i odwrotnie. Przy odpowiednim uzasadnieniu właściwym pierwszorzędowym punktem końcowym może być także czas do wystąpienia progresji choroby lub czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia. W ramach drugorzędowych punktów końcowych należy przedstawić dane dotyczące ORR, czasu trwania odpowiedzi na leczenia i częstości występowania stabilizacji choroby [EMA 2019].

Należy także przedstawić dane dotyczące jakości życia chorych (np. na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L) czy punkty raportowane przez chorych. W przypadku raka piersi wytyczne EMA wskazują na zasadność analizy danych dotyczących wskaźników korzyści klinicznej tj. odpowiedzi całkowitej i częściowej oraz braku progresji choroby po 6 miesiącach [EMA 2019]. Biorąc pod uwagę wpływ choroby przerzutowej na obciążenie objawami w ramach analizy zasadnym wydaje się ocena także punktów końcowych dotyczących zmęczenia lub bólu czy produktywności/absencji w pracy.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje, w ramach *Analizy klinicznej* dla leku Enhertu® (trastuzumab derukstekan) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, raportowane będą m.in. następujące kategorie punktów końcowych:

- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- odpowiedź na leczenie;

- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z zaleceniami określonymi w *Wytycznych AOTMiT* ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według *Wytycznych AOTMiT* walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

W *Wytycznych AOTMiT* nie zaleca się włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników.

W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

8. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatora.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenia MZ] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.1 [Higgins 2020].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby znaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności.

9. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Enhertu® (trastuzumab derukstekan), wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określający ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 11.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi (II, III lub IV linia leczenia przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego).</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego leczenia chorych na raka piersi trastuzumabem derukstekanem</i>.</p> <p>Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni.
Interwencja	<p><u>Trastuzumab derukstekan</u></p> <p>Zgodnie z <i>ChPL Enhertu®</i> jest stosowany w monoterapii.</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu® wynosi 5,4 mg/kg podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt leczniczy Enhertu® jest przeznaczony do podawania dożylnego. Musi być rozpuszczony i rozcieńczony przez personel medyczny i podany we wlewie dożylnym</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory¹⁰	<p>Jako komparatory wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lapatynib + kapecytabinę; • trastuzumab emtanzynę; • chemioterapię (np. winorelbina, paklitaksel, karboplatyna, kapecytabina). <p>Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.</p>	Niezgodny z założonymi
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze</p>	n/d

¹⁰ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹¹)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne Komentarz: abstrakty konferencyjne włączano tylko jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane) 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty	Niezgodny z założonymi.

¹¹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	końcowe nieoceniwane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

10. Załączniki

10.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ

Tabela 12.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 6.

11. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja nowotworów piersi wg WHO	12
Tabela 2. Ocena stopnia histologicznej złośliwości na podstawie klasyfikacji <i>Nottingham Histologic Grade [Blooma-Richardsona-Scarffa w modyfikacji Elstona i Ellisa]</i>	15
Tabela 3. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie surogatów immunohistochemicznych.....	16
Tabela 4. Skala oceny HER2 i interpretacja wg ASCO.....	19
Tabela 5. Opis zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi	26
Tabela 6. Organizacje zagraniczne, które wydały rekomendacje finansowe dla ocenianej interwencji.....	47
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	48
Tabela 8. Podsumowanie polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi.....	52
Tabela 9. Charakterystyka substancji wskazanych jako komparatory dla trastuzumabu derukstekanu w leczeniu chorych z populacji docelowej ..	54
Tabela 10. Punkty końcowe analizowane w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w chorobach nowotworowych	65
Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	70
Tabela 12. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	73

13. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia nr 89/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 2020, 1-9
AOTMiT 2020a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 61/2020 z dnia 7 września 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) w programie lekowym: „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)”, 2020, 1-15
AOTMiT 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: leczenie kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA, luty 2021, 1-54
AOTMiT 2021a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia nr 1/2021 z dnia 4 stycznia 2021 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 2021, 1-8
Brouckaert 2017	Brouckaert O., Rudolph A., Laenen A., i in., Reproductive profiles and risk of breast cancer subtypes: a multi-center case-only study. Breast Cancer Res. 2017; 19(1):119
Cancer.Net	Cancer.Net. Breast cancer - metastatic: statistics. 2019., https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer-metastatic/statistics . (data dostępu: 15.08.2021 r.)
Cardoso 2018	Cardoso F., Spence D., Mertz S., i in., Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005-2015). Breast. 2018; 39:131-8
ChPL Capecitabine Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Accord®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.08.2021 r.)
ChPL Carboplatin Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin Accord®, http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-05_carboplatin_accord_spc_var017_clean.pdf (data dostępu: 17.08.2021 r.)
ChPL Docetaxel-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel-Ebewe®, http://chpl.com.pl/data_files/2012-03-07_docetaxel-e_chpl.pdf (data dostępu: 17.08.2021 r.)
ChPL Enhertu®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enhertu®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 18.11.2022 r.)
ChPL Kadcyła®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kadcyła®, https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/kadcyla.pdf (data dostępu: 17.08.2021 r.)
ChPL Paclitaxel Kabi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi®, http://chpl.com.pl/data_files/2011-03-31_paclitaxel_kabi_chpl_2011_03_23.pdf (data dostępu: 17.08.2021 r.)
ChPL Tyverb®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tyverb®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.08.2021 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Vinorelbine Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vinorelbine Accord®, file:///C:/Users/CE3/Downloads/Charakterystyka-37020-20181207000000-6146_A-20190209001940%20(1).pdf (data dostępu: 17.08.2021 r.)
Corneliussen-James 2011	Corneliussen-James CJ. International survey identifies key support and lifestyle needs of metastatic breast cancer (MBC) patients. <i>The Breast</i> . 2011; 20:S53
Dane od Wnioskodawcy	COGNOSCO. HER2 dodatni Rak Piersi. Raport z badania syndykatowego – przygotowany dla firmy AstraZeneca wrzesień 2021 (dane od Wnioskodawcy)
Danesh 2014	Danesh M., Belkora J., Volz S. i Rugo HS. Informational Needs of Patients with Metastatic Breast Cancer: What Questions Do They Ask, and Are Physicians Answering Them? <i>J Cancer Educ</i> . 2014; 29(1):175-80.
Dzimitrowicz 2016	Dzimitrowicz H., Berger M., Vargo C. i in., T-DM1 activity in metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancers that received prior therapy with Trastuzumab and Pertuzumab, <i>J Clin Oncol</i> . 2016, 34(29): 3511-7
EMA 2019	European Medicines Agency, Guideline on the clinical evaluation of anticancer 6 medicinal products, 05 January 2019, 1-44
EPAR 2020	EMA, Enhertu (trastuzumab derukstekan). Przegląd wiedzy na temat leku Enhertu i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE, https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/enhertu-epar-medicine-overview_pl.pdf (data dostępu: 03.08.2021 r.)
FDA 2019a	U.S. FDA Grants Fast Track Designation for HER2-Targeting Antibody Drug Conjugate DS-8201 for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer, https://www.daiichisankyo.com/media/press_release/detail/index_3392.html (data dostępu: 17.08.2021 r.)
FDA 2019	FDA Grants Breakthrough Therapy Designation to Daiichi Sankyo's DS-8201 for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer, https://www.daiichisankyo.com/files/news/pressrelease/pdf/006699/170830_759_E.pdf (data dostępu: 17.08.2021 r.)
GLOBOCAN 2018	Globocan. Breast Cancer Fact Sheet. 2018., https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf . (data dostępu: 15.08.2021 r.)
Grabsch 2006	Grabsch B, Clarke DM, Love A, et al. Psychological morbidity and quality of life in women with advanced breast cancer: a cross-sectional survey. <i>Palliat Support Care</i> . 2006; 4(1):47-56.
Higgins 2020	Higgins J.P.T., Thomas J., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 6.1, 2020, https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu 4.07.2021 r.)
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 11.07.2021 r.)
Komen 2019	Komen S., Metastatic breast cancer. 2018. https://ww5.komen.org/BreastCancer/MetastaticBreastCancerIntroduction.html . (data dostępu: 15.08.2021 r.)
Krasińska 2003	Krasińska L., Jassem J., Kliniczne znaczenie zaburzeń HER2 w raku piersi z uwzględnieniem metod ich oznaczania, <i>NOWOTWORY Journal of Oncology</i> 2003, Volume 53 Numer 1, 68–73
Larinov 2018	Larinov i in., Current Therapies for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients, <i>Front Oncol</i> . 2018, 8: 89
Lobbezoo 2015	Lobbezoo DJ., van Kampen RJ., Voogd AC, i in., Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? <i>Br J Cancer</i> . 2015; 112(9):1445-51

Referencja	Opis bibliograficzny
Lumen 2016	Lumen H., Fitch K. Polkus V. Comparison of Treatment Costs for Breast Cancer, by Tumor Stage and Type of Service Am Health Drug Benefits. 2016; 9(1):23–32.
Lupichuk 2019	Lupichuk S., Cheung W.Y., Stewart D. Pertuzumab and Trastuzumab Emtansine for Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Positive Metastatic Breast Cancer: Contemporary Population-Based Outcomes, Breast Cancer Basic Clin Res. 2019, 13(1): 1-8
Mariotto 2017	Mariotto A., Etzioni R., Hurlbert M., i in., Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017; 26(6):809-15
MBCN 2019	Metastatic Breast Cancer Network. Incidence and incidence rates, 2019, http://mbcn.org/incidence-and-incidence-rates/ (data dostępu: 15.08.2021 r.)
Modi 2020	Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer NEJM. 2020; 382(7):610-21.
Montazeri 2010	Montazeri A. Quality of Life in Breast Cancer Patients: An Overview of the Literature. New York: Springer, 2010.
Mosher 2013	Mosher CE, Johnson C, Dickler M, et al. Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. Breast J. 2013; 19(3):285-92.
Noda-Narita 2019	Noda-Narita S., Shimomura A., Kawachi A. i in., Comparison of the efficacy of trastuzumab emtansine between patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancers previously treated with combination trastuzumab and pertuzumab and with trastuzumab only in Japanese population, Breast Cancer. 2019, 26(4): 492-8
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.
Raport Onkologia 2022	TOP 10 ONKO, https://www.mzdrowie.pl/innowacje/top-10-onko-onkolodzy-wskazujacy-priorytety-refundacyjne-na-2022-rok/ (data dostępu: 11.02.2022)
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Szczeklik 2020	Szczeklik A., Interna Szczeklika 2020, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2020, wyd.11
Trogdon 2020	Trogdon J., Liu X., Reeder-Hayes K., i in., Productivity costs associated with metastatic breast cancer in younger, midlife, and older women. Cancer. 2020
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Verma 2012	Verma S., Miles D., Gianni L. i in., Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2012, 367(19): 1783-91
Vici 2017	Vici P., Pizzuti L., Michelotti A. i in.. A retrospective multicentric observational study of trastuzumab emtansine in HER2 positive metastatic breast cancer: A real-world experience. Oncotarget. 2017, 8(34): 56921–31
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2014, tom 10, nr 3, 138 –145

Referencja	Opis bibliograficzny
Yardley 2014	Yardley D.A., Kaufman P.A., Brufsky A. i in., Treatment patterns and clinical outcomes for patients with de novo versus recurrent HER2-positive metastatic breast cancer, <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2014, 145(3): 725-34
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ASCO 2018	American Society of Clinical Oncology, Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update, <i>J Clin Oncol</i> 36:2736-2740
AWMSG 2021	AWMSG, https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/trastuzumab-deruxtecan-enhertu/ (data dostępu: 17.08.2021 r.)
CADTH 2022	CADTH, https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0285%20Enhertu%20-%20Confidential%20Final%20CADTH%20Recommendation-KH%20-%20Validated-meta.pdf (data dostępu: 17.11.2022 r.)
ESMO 2021	European Society for Medical Oncology, ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer, <i>Annals of Oncology</i> 2021
HAS 2022	HAS, Décision n° 2022.0166/DC/SEM du 19 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ENHERTU, https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/decision_n_2022.0166_dc_sem_du_19_mai_2022_du_college_de_la_haute_auite_de_sante_portant_autorisation_dacces_precoce_de_l.pdf (data dostępu: 17.11.2022 r.)
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network, Breast Cancer 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (data dostępu: 17.11.2022 r.)
NICE 2021	NICE, Managing advanced breast cancer, 26 May 2021, 1-27
NICE 2021a	NICE, Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies, 2021, 1-20
PTOK 2019	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Rak piersi. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, 2019, 1-52
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Rak piersi. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, 2020, 1-60
SMC 2021	SMC, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6590/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-final-december-2021docx-amended-241221docx-for-website.pdf (data dostępu: 17.11.2022 r.)