

Perjeta[®] (pertuzumab)

*w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu chorych
na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną
wznową miejscową*

Uzupełnienie analizy problemu decyzyjnego

i analizy efektywności klinicznej

Kraków 2015

Wykonawca:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Autorzy:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

* - autor do korespondencji: [Redacted]

Uzupełnienie do analiz w odpowiedzi na pismo znak: AOTMiT-OT-4351-52/AKP/2015

zawierające uwagi Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku:

- Perjeta (pertuzumab), 420 mg, 1 amp. a 14 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, kod AEN: 5902768001006.

W przedmiotowym piśmie Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych stwierdził, iż przedłożone analizy są niezgodne względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 (dalej: Rozporządzenie) w następującym zakresie:

1. AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Problem zdrowotny przedstawiony w APD nie został dostatecznie opisany. Brak opisu naturalnego przebiegu choroby, w tym danych dotyczących czasu przeżycia pacjentów nieleczonych.

Przegląd wskaźników epidemiologicznych

Populację docelową dla produktu Perjeta® stanowią chorzy na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anti-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.

Najbardziej aktualne dane dotyczące polskich chorych na raka piersi pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2015). Dane pochodzące z tego źródła przedstawiono już w ramach analizy problemu decyzyjnego (rozdział 1.2.1.1.), podając wskaźniki chorobowości, zapadalności i umieralności wśród kobiet chorych na raka piersi. Na podstawie analiz z Krajowego Rejestru Nowotworów niemożliwe jest jednak wyróżnienie podgrup pacjentek z określonym podtypem nowotworu piersi, w tym chorych na raka HER2-dodatniego. W oszacowaniu epidemiologicznym odsetka chorych z potwierdzoną nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 (przedstawionym już w analizie wpływu na budżet) wykorzystano więc dane literaturowe dotyczące odsetka chorych, u których wykonywane są testy na ocenę statusu HER2 oraz odsetka chorych, u których test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego. Dane te zostały zidentyfikowane w publikacji *Barron 2009 oraz Bilous 2012* ([redacted]).

Na potrzeby badania *Barron 2009* przeprowadzono analizę dokumentacji medycznej kobiet leczonych w trzech dużych ośrodkach z zachodniej i południowo-wschodniej części Stanów Zjednoczonych z okresu od 1 czerwca 2005 roku do 30 lipca 2006 roku. Poszukiwano wyłącznie pacjentek z potwierdzonym rozpoznaniem raka piersi wg Klasyfikacji ICD-9, a następnie ustalano czy badanie HER2 zostało wykonane, a jeśli tak to jaki był jego wynik. Wśród 41 103 przeanalizowanych kartotek kobiet z rozpoznaniem raka piersi, 380 pacjentek spełniło szczegółowe kryteria kwalifikacji do analizy w ramach badania *Barron 2009*. W wyniku badania ustalono, że u 88% chorych (n = 335) został wykonany test oceniający nadekspresję receptora HER2 (*Barron 2009*). Wspomniana próba *Bilous 2012*, przeprowadzona była w Australii w okresie od sierpnia 2006 do września 2010 roku w ramach wieloośrodkowego, krajowego programu *The Australian In Situ Hybridization Program* (sponsor: Roche Products Pty Limited). W jej ramach wykonano 53 402 badań ekspresji receptora HER2 metodą *in situ* (ISH). Test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego u 22,5% chorych w stadium uogólnionym i 16,9% w pozostałych stadiach zaawansowania (*Bilous 2012*). Z tego względu w dalszych analizach przyjęto, że odsetek chorych poddawanych ocenie statusu HER2 wynosi 88%, natomiast odsetek chorych z rakiem HER2-dodatnim (spośród ocenianych) 16,9% w stadiach I-III i 22,5% w stadium IV.

Tabela 1. Odsetek chorych z potwierdzoną nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 (rakiem HER2-dodatnim).

Parametr	Wartość	Źródło
odsetek chorych poddawanych ocenie statusu HER2	88%	<i>Barron 2009</i>
odsetek chorych z rakiem HER2-dodatnim (spośród ocenianych)	16,9% w stadiach I-III 22,5% w stadium IV	<i>Bilous 2012</i>

W Polsce nie przeprowadzono także dotychczas badań dotyczących oceny wyjściowego zaawansowania raka piersi w reprezentatywnej populacji chorych, a publikowane dane pochodzą z pojedynczych regionów kraju lub opierają się na opinii ekspertów bądź oszacowaniach z krajów Europy zachodniej. Zebranie wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących wskaźników rozpoznania w stadium IV (nowotwór w stadium uogólnionym) i rozpoznaniem w stopniu IIIB lub IIIC (nowotwór w stadium miejscowo zaawansowanym) jest więc znacznie utrudnione. Z tego względu w analizie problemu decyzyjnego przytoczono oszacowania ekspertów zaprezentowane w poprzedniej analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Perjeta (*AOTMiT 09/12/2013*), zgodnie z którymi pierwotne zachorowania w IV stopniu zaawansowania stanowią około 10% wszystkich zachorowań na raka piersi. Wniosek ten znajduje także potwierdzenie w informacjach przedstawionych przez Krajowy Rejestr Nowotworów - u 5 do 10% chorych nowotwór rozpoznawany jest w stadium

uogólnienia (KRN 2015). [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ze względu na niepewność oszacowań eksperckich, w ramach uzupełniania przedłożonej analizy problemu decyzyjnego przytoczono dane zawarte już w analizie wpływu na budżet, które posłużyły oszacowaniu liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Perjeta, a które odnaleziono w wyniku szybkiego przeglądu literatury. Na podstawie zebranych danych należy przyjąć, że odsetek rozpoznania raka piersi w stadium uogólnionym wynosi 10%.

Tabela 2. Odsetek chorych na raka piersi, u których pierwszym rozpoznaniem jest choroba w IV stopniu zaawansowania.

Źródło	Region, okres	Odsetek chorych z przerzutowym rakiem piersi w momencie diagnozy
prof. dr hab. n. med. Marek Zbigniew Wojtukiewicz (AOTMiT 09/12/2013)	Polska	10%
KRN 2015	Polska	5-10%
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Allemani 2012	Kraków (1997-1998) Warszawa (1996)	5% (5% [^]) 4% (5% [^])
Allemani 2013	Warszawa (2000-2002)	7,6% (8,4% [^])
Krzyżak 2010	Woj. podlaskie (2001-2002)	11,9% (12,8% [^])
Allemani 2012	Europa (1996-1998)	6% (6% [^])
Allemani 2012	Europa północna (1996-1998)	3% (3% [^])
Allemani 2012	Europa zachodnia (1996-1998)	6% (6% [^])
Allemani 2012	Europa południowa (1996-1998)	6% (7% [^])
Allemani 2012	Europa wschodnia (1996-1998)	9% (10% [^])
Allemani 2012	Stany Zjednoczone (1996-1998)	5% (6% [^])
Allemani 2013	Europa (2000-2002)	5,5% (5,9% [^])
Allemani 2013	Europa północna (2000-2002)	4,6% (5,0% [^])
Allemani 2013	Europa zachodnia (2000-2002)	5,6% (5,7% [^])

Źródło	Region, okres	Odsetek chorych z przerzutowym rakiem piersi w momencie diagnozy
<i>Allemani 2013</i>	Europa południowa (2000-2002)	8,8% (8,9%^)
<i>Allemani 2013</i>	Europa wschodnia (2000-2002)	7,6% (8,4%^*)
<i>Walters 2013</i>	Europa północna: Dania, Norwegia, Szwecja, Wielka Brytania (2000-2007)	3,5%# (4,5%^)
<i>NCR Ireland</i>	Irlandia: 1994-2009	6,9%# (7,5%^)
<i>Dialla 2015</i>	Francja (Cote d'Or) : 1998-2009	5,6%# (5,5%^)
<i>Minicozzi 2013</i>	Włochy (2003-2005)	5,3%# (5,6%^)
<i>Sant 2004</i>	Europa: Estonia, Francja, Włochy, Hiszpania, Holandia, Wielka Brytania (1990-1992)	6,8%# (6,2%^)

^ odsetek chorych oszacowany z pominięciem udziału chorych, u których nie ustalono stopnia zaawansowania choroby w momencie diagnozy, oszacowanie własne na podstawie dostępnych danych;

* na podstawie danych dotyczących wyłącznie Warszawy;

oszacowanie na podstawie dostępnych danych.

Również dane dotyczące odsetka chorych z wyjściowym rozpoznaniem w stopniu IIIB lub IIIC (nowotwór w stadium miejscowo zaawansowanym) w Polsce nie są dostępne. [REDACTED]

[REDACTED] W odnalezionych w ramach analizy wpływu na budżet szybkiego przeglądu badaniach klinicznych i rejestrach, strukturę rozpoznań raka piersi przedstawiano w podziale na standardowe kategorie wczesnego (cecha N0 klasyfikacji pTNM) i regionalnego (cecha N+) zaawansowania, podczas gdy stopień IIIB-IIIC obejmuje częściowo obie ww. kategorie (IIIB obejmuje cechy T4 / każde N, M0, natomiast IIIB – każde T / N3 / M0). Na podstawie danych z europejskich rejestrów można szacować, że odsetek rozpoznań w stopniu IIIB wynosi (po pominięciu przypadków bez określonego stopnia zaawansowania) ok. 10% wg danych z Polski i krajów Europy Wschodniej (*Allemani 2012*). Odsetek chorych w stadiach T1-3 N+ M0 wynosi ok. 35-40%, jednak stadium IIIC stanowi jedynie część tej kategorii. Ostatecznie, na podstawie ankiety i skąpych danych epidemiologicznych w analizach przyjęto odsetek rozpoznań w stadium IIIB-IIIC na poziomie 20%.

Podsumowując, w analizach przyjęto następującą strukturę zaawansowania raka piersi w momencie diagnozy: 70% - stopień I-IIIa, 20% - stopień IIIB-IIIC, 10% - stopień IV.

Na podstawie odnalezionych badań poglądowych (*Hess 2015, Yardley 2014*) oraz długoletnich odsetków przeżycia wolnego od nawrotu (DFS) w badaniach RCT dla trastuzumabu (*Costa 2010*) szacuje się, że u ok. 15% leczonych trastuzumabem wystąpią przerzuty odległe, a jakkolwiek nawrót

będzie miało do 20% pacjentów. W oparciu o zebrane dane, w dalszych analizach przyjęto, że wznowa (miejscowa lub uogólniona) o leczeniu adjuwantowym trastuzumabem wystąpi u 20% pacjentów.

Naturalny przebieg choroby

W ramach uzupełnienia analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono szybkie wyszukiwanie danych dotyczących naturalnego przebiegu zaawansowanego raka piersi, w tym raka HER2-dodatniego. Należy jednak podkreślić, że z uwagi na postępy w wykrywaniu i terapii raka piersi trudno oczekiwać aktualnych danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby (tj. wyniku obserwacji chorych nieleczonych).

W retrospektywnej pracy *Bloom 1964* uwzględniono karty szpitalne 250 kobiet z rozpoznaniem nieoperacyjnego raka piersi, skierowanych do *Middlesex Hospital* w latach 1805-1933 i obserwowanych do zgonu. W momencie przyjęcia do szpitala u większości pacjentek guza zaklasyfikowano do stadium IV (74,4%) lub III (23,2%) według systemu Manchester. Chore nie zostały poddane terapii w jakiegokolwiek postaci - leczeniu chirurgicznemu ani radioterapii. Odsetki chorych przeżywających 3, 5 i 10 lat wyniosły, odpowiednio, 44%, 18% i 4%. Obserwowane przeżycie korelowało ze stopniem złośliwości histologicznej guza – mediana przeżycia wyniosła 47,3; 39,2 oraz 22,0 miesiące, odpowiednio w przypadku raka G1, G2 i G3. Pięciu lat nie przeżyła żadna chora na raka G3, przy 22-procentowej przeżywalności chorych na raka o niższym stopniu złośliwości. W żadnym przypadku nie odnotowano spontanicznej regresji choroby (*Bloom 1964, Chung 2003*).

W pracy *Bloom 1964* przedstawiono ponadto przegląd starszych prac, opisujących przeżywalność nieleczonych chorych na raka piersi w innych seriach przypadków (*Tabela 3*). Wartości uzyskane przez innych autorów kształtowały się na poziomie zbliżonym do ocenionego w badaniu *Bloom 1964*.

Tabela 3. Przegląd wskaźników przeżywalności nieleczonych chorych na raka piersi (Bloom 1964)

Badanie	N	Odsetek chorych przeżywających dany okres			
		3 lata	5 lat	10 lat	15 lat
Greenwood 1926	651	34%	16%	b.d.	b.d.
Daland 1927	100	b.d.	22%	5%	0%
Nathanson 1936	100	40%	18%	5%	0%
Forber 1931	64	30%	17%	b.d.	b.d.
Bloom 1964	250	44%	18%	3,6%	0,8%

Średnie przeżycie od wystąpienia objawów, oszacowane na podstawie połączenia danych z opublikowanych prac (N = 1091), oszacowano na 38,7 miesiący (zakres: 30,2-39,8 mies.) (*Bloom 1964*).

Należy podkreślić, że powyższe dane historyczne dotyczą heterogenicznej grupy chorych, uwzględniającej zarówno raki agresywne, jak i indolentne. W szczególności w historycznych pracach nie wyodrębniano raka HER2-dodatniego. W czasie, gdy poznawano znaczenie ekspresji HER2 dla rokowania chorych na raka piersi stosowane już były zróżnicowane metody terapii, w związku z czym dane dotyczące przebiegu raka HER2-dodatniego uzyskiwano w badaniach chorych leczonych.

Wpływ ekspresji receptora HER2 na przebieg raka piersi badano od późnych lat 80-tych XX wieku. W licznych badaniach stwierdzano, że raki HER2-dodatnie charakteryzują się większą agresywnością i gorszymi wynikami leczenia, w tym krótszym czasem do nawrotu i całkowitym przeżyciem (*Slamon 1987* i *Seshadri 1993*, za: *Zhu 2015*).

W badaniu *Toikkanen 1992* dokonano retrospektywnej, długoterminowej oceny prognostycznego znaczenia ekspresji białka HER2 w raku piersi, w próbie 209 kolejnych pacjentek z rozpoznaniem inwazyjnego, operacyjnego raka piersi, obserwowanych przez przeciętnie (mediana) 30 lat. Ekspresja białka HER2, stwierdzona u 26% chorych, związana była z istotnym pogorszeniem wskaźników przeżycia 10 i 25 lat, w porównaniu z pozostałymi chorymi (odpowiednio 31% vs 48% i 31% vs 39%; $p = 0,004$). Pogorszenie przeżycia związane z ekspresją HER2 wykazano ponadto dla podgrupy chorych z przerzutami do węzłów chłonnych dołu pachowego ($p=0,003$).

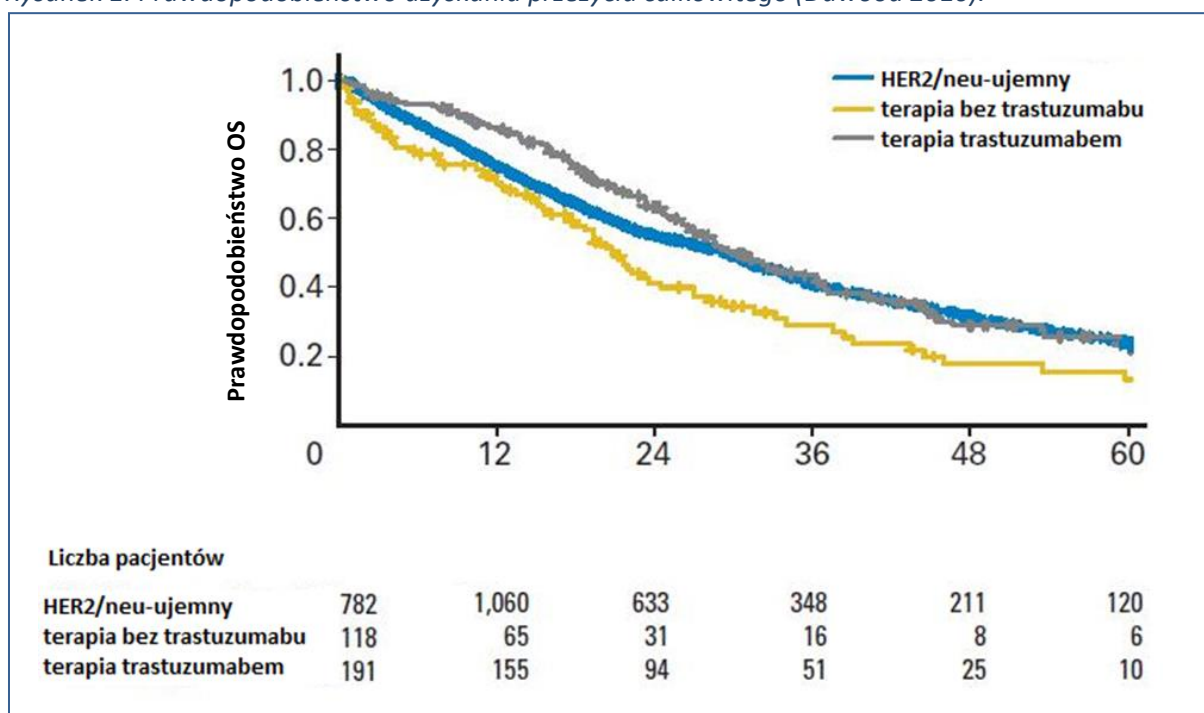
W badaniu *Seshadri 1993* oceniono kliniczną istotność amplifikacji białka HER2 w próbie 1 056 pacjentek z rozpoznaniem raka piersi w stadium I do III, zdiagnozowanych w latach 1987-1990. Mediana okresu obserwacji wyniosła 39 miesięcy. Stwierdzono, że obecność 3 lub więcej kopii HER2/neu związana była ze skróceniem przeżycia wolnego od choroby (*disease-free survival*), niezależnie od stanu węzłów chłonnych, obecności receptorów ER i rozmiaru guza.

Negatywny wpływ na prognozę, w tym skrócenie przeżycia w związku z ekspresją HER2, potwierdzono także w subpopulacji chorych na przerzutowego raka piersi (*Zhu 2015*, za: *Kennecke 2010*).

W badaniu *Kennecke 2010* uwzględniono pacjentki z rozpoznaniem wczesnego raka piersi ustalonym w latach 1986-1992 (N=3726). Mediana przeżycia chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego (*HER-2 enriched – ER-/PR-/HER2+*) należała do najkrótszych i wyniosła 0,7 roku – w porównaniu z przeżyciem chorych na raka luminalnego A - 2,2 lata, luminalnego B - 1,6 roku i w grupie raka luminalnego/HER2 (ER+ i/lub PR+ i HER2+) – 1,3 roku.

Jak już zaznaczono w przedłożonej analizie problemu decyzyjnego, odkrycie receptora HER2 i wprowadzenie pierwszej terapii anti-HER2 (trastuzumabu) do leczenia uogólnionego raka piersi były niekwestionowanym przełomem leczenia tej szczególnej grupy chorych. Wprowadzenie trastuzumabu zmieniło biologiczny przebieg raka HER2-dodatniego, w którym przeżycie stało się podobne jak w raku HER2-ujemnym (Rysunek 1, *Dawood 2010*).

Rysunek 1. Prawdopodobieństwo uzyskania przeżycia całkowitego (*Dawood 2010*).



OS przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*).

Na podstawie wyżej opisanej zależności, jak i badań oceniających korzyści z kontynuacji leczenia trastuzumabem u chorych po progresji, za uzasadnione uważa się obecnie kontynuowanie terapii anti-HER2 w kolejnych liniach leczenia chorych na raka HER2-dodatniego, w celu podtrzymania działania spowalniającego postęp choroby (*Gligorov 2009, HAS 2014*).

- AKL nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). Do przeglądu badań wtórnych włączono przegląd *Keating 2012* mimo, że nie spełnia części kryteriów włączenia i wykluczenia

opracowań wtórnych (Rozdz. 1.2.1.6. AKL), tj. w przeglądzie *Keating 2012* nie podano strategii wyszukiwania.

Przedstawione informacje w opracowaniu wtórnym *Keating 2012* uznano za wystarczające do stwierdzenia systematyczności przeprowadzonego w nim procesu wyszukiwania badań pierwotnych, pomimo, iż nie wymieniono bezpośrednio zastosowanych słów kluczowych. W publikacji *Keating 2012* zaznaczono, że przeszukano dwie bazy danych – MEDLINE i EMBASE, sprecyzowano zakres czasowy wyszukiwania, podano także informacje o wykonaniu uzupełniającego wyszukiwania na podstawie bibliografii odnalezionych publikacji. Ponadto przeszukano rejestry badań klinicznych i strony internetowe dotyczące pertuzumabu (w tym strony krajowych agencji wydających zezwolenia na dopuszczenie leku do obrotu, stronę producenta leku). Autorzy publikacji nawiązali również kontakt z producentem leku w celu uzyskania dodatkowych danych. Zaznaczyć przy tym należy, iż głównym celem wskazanego opracowania była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w I linii leczenia chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego, co odpowiadało kryteriom interwencji i populacji przyjętym w AKL.

3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących z agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) (§ 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia). Nie uwzględniono informacji ze strony FDA: „Detailed View: Safety Labelling Changes Approved by FDA for Drug Evaluation and Research (DER). May 2015.”

W opisie dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu na podstawie danych ze stron *Food and Drug Administration*, przedstawionym w raporcie, podano informacje, że pertuzumab może powodować poważne uszkodzenia płodu i powstawanie wad wrodzonych, a także przedstawiono zalecenia poinformowania chorych o tym potencjalnym ryzyku i konieczności przeprowadzenia testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia oraz stosowania skutecznych metod antykoncepcji podczas jego trwania. Opis ten jest aktualny na 25 maja 2015 r. Komunikat ze stron FDA wskazany przez AOTMiT (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm450065.htm>) jest natomiast datowany na 12 czerwca 2015 r., a więc po okresie przeprowadzonego wyszukiwania. Komunikat ten precyzuje, że zagrożenie dla płodu występuje także w ciągu 7 miesięcy od ostatniej przyjętej dawki pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem oraz zaleca poinformowanie *Genentech Adverse Event Line* oraz *MOTHER Pregnancy Registry* o stosowaniu pertuzumabu w czasie ciąży lub o zajściu w ciążę podczas jego stosowania bądź w okresie 7 miesięcy od ostatniej jego dawki, podanej

w skojarzeniu z trastuzumabem. Wskazano w nim także na konieczność stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Perjeta oraz w okresie 7 miesięcy po zakończeniu terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem.

Piśmiennictwo

- Allemani 2012** Allemani C, Sant M, Weir HK, Richardson LC, Baili P, Storm H, Siesling S, Torrella-Ramos A, Voogd AC, Aareleid T, Ardanaz E, Berrino F, Bielska-Lasota M, Bolick S, Cirilli C, Colonna M, Contiero P, Cress R, Crocetti E, Fulton JP, Grosclaude P, Hakulinen T, Izarzugaza MI, Malmström P, Peignaux K, Primic-Žakelj M, Rachtan J, Safaei Diba C, Sánchez M-J, Schymura MJ, Shen T, Traina A, Tryggvadottir L, Tumino R, Velten M, Vercelli M, Wolf HJ, Woronoff A-S, Wu X, Coleman MP. Breast cancer survival in the US and Europe: a CONCORD high-resolution study. *Int. J. Cancer* 2013;132(5):1170-1181.
- Allemani 2013** Allemani C, Minicozzi P, Berrino F, Bastiaannet E, Gavin A, Galceran J, Ameijide A, Siesling S, Mangone L, Ardanaz E, Hédelin G, Mateos A, Micheli A, Sant M, EURO CARE Working Group. Predictions of survival up to 10 years after diagnosis for European women with breast cancer in 2000-2002. *Int. J. Cancer* 2013;132(10):2404-2412.
- AOTMiT 09/12/2013** Wniosek o objęcie refundacją leku Perjeta® (pertuzumab) we wskazaniu: zaawansowany rak piersi. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-DS-4351-8/2013. Data ukończenia: 09.12.2013 r.
- Barron 2009** Barron JJ, Cziraky MJ, Weisman T, Hicks DG. HER2 testing and subsequent trastuzumab treatment for breast cancer in a managed care environment. *Oncologist*. 2009 Aug;14(8):760-8.
- Bilous 2012** Bilous M, Morey AL, Armes JE, Bell R, Button PH, Cummings MC, Fox SB, Francis GD, Waite B, McCue G, Raymond WA, Robbins PD, Farshid G. Assessing HER2 amplification in breast cancer: findings from the Australian In Situ Hybridization Program. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jul;134(2):617-24.
- Bloom 1964** Bloom HGJ. The natural history of untreated breast cancer. *Ann NY Acad Sci* 1964; 114:747-754.
- Chung 2003** Chung CT, Carlson RW. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2003;8(6):514-20.
- Costa 2010** Costa RB, Kurra G, Greenberg L, Geyer CE. Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer. *Ann Oncol*. 2010 Nov;21(11):2153-60.
- Daland 1927** Daland EM. Untreated cancer of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet*. 1927; 44: 264.
- Dawood 2010** Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28(1):92-8.
- Dialla 2015** Dialla PO, Arveux P, Ouedraogo S, Pornet C, Bertaut A, Roignot P, Janoray P, Poillot M-L, Quipourt V, Dabakuyo-Yonli TS. Age-related socio-economic and geographic disparities in breast cancer stage at diagnosis: a population-based study. *Eur J Public Health* March 2015.
- Forber 1931** Forber JE. Incurable cancer. *Rep. Publ. Hlth. Med. Subj*. 1931; no. 66. H.M.S.O. London, England.
- Gligorov 2009** Gligorov J. Trastuzumab après progression chez les patientes HER2+ ayant un cancer du sein avancé: résultats de l'étude GBG-26/BIG 03-05. *Lettre Cancérologue*. Juin 2009. Vol. XVIII - n° 6 : page 318.
- Greenwood 1926** Greenwood M. The natural history of cancer. *Rep. Publ. Hlth. Med. Subj*. 1926; no. 33. H.M.S.O. London, England.
- HAS 2014** Haute Autorité de Santé. Avis sur les Médicaments KADCYLA (trastuzumab emtansine), anticorps ciblant le récepteur HER 2 couplé à un cytotoxique
Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/kadcyla_en_ct13453_val.pdf
Data ostatniego dostępu: 22 października 2015 r.
- Hess 2015** Hess KR, Esteva FJ. Effect of HER2 status on distant recurrence in early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jan;137(2):449-55.
- Kennecke 2010** Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3271-7.
- KRN 2015** Krajowy Rejestr Nowotworów. Baza on-line.

Dostęp online: <http://onkologia.org.pl/raporty/>

Data ostatniego dostępu: 24 listopada 2015 rok.

[Redacted]

[Redacted]

- Minicozzi 2013** Minicozzi P, Bella F, Toss A, Giacomini A, Fusco M, Zarccone M, Tumino R, Falcini F, Cesaraccio R, Candela G, La Rosa F, Federico M, Sant M. Relative and disease-free survival for breast cancer in relation to subtype: a population-based study. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2013;139(9):1569-1577.
- Nathanson 1936** Nathanson IT, Welch CE. Life expectancy and incidence of malignant disease. I. Carcinoma of the breast. *Am. J. Cancer* 1936; 28: 40.
- NCR Ireland** Breast cancer incidence, mortality, treatment and survival in Ireland: 1994-2009. National Cancer Registry, Cork, Ireland (2012)
- Sant 2004** Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G, Coebergh JW, Colonna M, Crosignani P, Danzon A, Federico M, Gafà L, Grosclaude P, Hédelin G, Macè-Lesech J, Garcia CM, Møller H, Paci E, Raverdy N, Tretarre B, Williams EMI, European Concerted Action on Survival and Care of Cancer Patients (EUROCORE) Working Group. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer* 2004;100(4):715-722.
- Seshadri 1993** Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1993 Oct;11(10):1936-42.
- Slamon 1987** Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
- Toikkanen 1992** Toikkanen S, Helin H, Isola J, Joensuu H. Prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in breast cancer: a 30-year follow-up. *J Clin Oncol.* 1992 Jul;10(7):1044-8.
- Walters 2013** Walters S, Maringe C, Butler J, Rachet B, Barrett-Lee P, Bergh J, Boyages J, Christiansen P, Lee M, Wärnberg F, Allemani C, Engholm G, Fornander T, Gjerstorff ML, Johannesen TB, Lawrence G, McGahan CE, Middleton R, Steward J, Tracey E, Turner D, Richards MA, Coleman MP, ICBP Module 1 Working Group. Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000-2007: a population-based study. *Br. J. Cancer* 2013;108(5):1195-1208.
- Yardley 2014** Yardley DA, Kaufman PA, Brufsky A, Yood MU, Rugo H, Mayer M, Quah C, Yoo B, Tripathy D. Treatment patterns and clinical outcomes for patients with de novo versus recurrent HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Jun;145(3):725-34.
- Zhu 2015** Zhu X, Verma S. Targeted therapy in her2-positive metastatic breast cancer: a review of the literature. *Current Oncology.* 2015;22(Suppl 1):S19-S28. doi:10.3747/co.22.2363.