



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

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.

Wykaz skrótów

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AHS - Alberta Health Services

AKL – analiza kliniczna wnioskodawcy
[redacted]
[redacted]

ASCO - American Society of Clinical Oncology
[redacted]
[redacted]

AWA – analiza weryfikacyjna AOTM
[redacted]

BHCKC - Belgian Health Care Knowledge Centre
[redacted]

CCO - Cancer Care Ontario

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności
[redacted]
[redacted]
[redacted]

CRD - Centre for Reviews and Dissemination

CTH – chemioterapia
[redacted]

DCIS (ang. *ductal carcinoma in situ*) – przewodowy rak piersi *in situ*
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*) – receptor naskórkowego czynnika wzrostu
[redacted]
[redacted]

ER (ang. *estrogen receptor*) – receptory estrogenowe

ESMO - European Society for Medical Oncology

EUSOMA (ang. *European Society of Breast Cancer Specialists*) - Europejskie Towarzystwo Specjalistów Raka Piersi
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

GCSF (ang. *Granulocyte colony-stimulating factor*) – czynniki pobudzające kolonizację granulocytów
[redacted]
[redacted]

HER2 (ang. *Human Growth Factor Receptor*) ludzki receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2

HTH – hormonoterapia

HTZ – hormonalna terapia zachowawcza

IS – istotny statystycznie

[redacted]

KK – Konsultant Krajowy

[redacted]

kod ATC – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

[redacted]

KW – Konsultant Wojewódzki

[redacted]

LCIS (ang. *lobular carcinoma in situ*) – zrakowy rak piersi *in situ*

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MAP (ang. *mitogen-activated protein kinases*) – kinaza aktywowana mitogenami

MBC (ang. *metastatic breast cancer*) – uogólniony rak piersi

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

NBOCC - National Breast and Ovarian Cancer Centre

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

[redacted]

NHMRC - National Health and Medical Research Council

NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

PgR (ang. *progesterone receptor*) – receptory progesteronowe

[redacted]

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

PUO – Polska Unia Onkologii

[redacted]

[redacted]

RCR - The Royal College of Radiologists

RK – Rada Konsultacyjna

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie

refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RP – Rada Przejrzystości

RTH – radioterapia

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TNM (ang. *tumor nodules metastases*) guz, węzły chłonne, przerzuty (rodzaj klasyfikacji)

URPLWMIpB - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VNPI – Van Nuys Prognostic Indicator – skala do szacowania ryzyka nawrotu choroby

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39B, 02-672 Warszawa, Polska

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39B, 02-672 Warszawa, Polska, o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39B, 02-672 Warszawa, Polska

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust 1 oraz art. 23 ust 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	13
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	13
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	13
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	14
2.4. Problem zdrowotny.....	18
2.1. Wnioskowana technologia medyczna	26
2.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	26
2.1.2. Status rejestracyjny	26
2.1.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	27
2.2. Alternatywne technologie medyczne.....	29
2.2.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	29
2.2.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	66
2.3. Przeglądy systematyczne	67
2.4. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	69
2.4.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	69
2.4.1.1. Strategia wyszukiwania	69
2.4.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	72
2.4.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	76
2.4.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	82
2.4.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	82
2.4.2. Wyniki analizy skuteczności	83
2.4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	89
2.4.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	92
2.5. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	92
3. Ocena analizy ekonomicznej	94
3.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	94
3.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	94
3.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	98
3.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	98
3.5. Wyniki analizy ekonomicznej	99
3.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	99
3.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	101
3.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	102
3.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	104
3.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	104
4. Ocena analizy wpływu na budżet	105
4.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	105
4.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	109

4.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	110
4.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	110
4.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	115
4.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	115
5. Wyniki oceny wpływu na budżet	116
6. Uwagi do zapisów programu lekowego	116
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	117
8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	118
8.1. Rekomendacje kliniczne	119
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	119
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	120
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	120
10. Opinie ekspertów.....	123
11. Kluczowe informacje i wnioski	126
12. Źródła.....	134
13. Załączniki	136
14. Spis tabel.....	137

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLA-460-16088-81/KKU/13

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

2014-01-03

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

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

Wnioskowane wskazanie: zaawansowany rak piersi

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

■ ■ ■ ■

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Roche Polska Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

*Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania*

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych stanowiących technologię alternatywną:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 4 listopada 2013 r. znak MZ-PLA-460-16088-81/KKU/13 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 amp. a 14 ml, kod EAN: 5902768001006 we wskazaniu: zaawansowany rak piersi.

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

- [REDAKTOR] Perjeta (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2 (+), Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 4 lipca 2013.
- [REDAKTOR] Perjeta (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2 (+), Analiza kliniczna, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 1 lipca 2013 r.
- [REDAKTOR]: Perjeta (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2 (+), Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 4 lipca 2013 r.
- [REDAKTOR]: Perjeta (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2 (+), Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 4 lipca 2013 r.
- [REDAKTOR]: Perjeta (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2 (+), Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 4 lipca 2013 r.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego spełniały wymagania określone w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 12 poz. 388).

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczącej wnioskowanej technologii

Technologia medyczna będąca przedmiotem wniosku (Perjeta®, pertuzumab) nie była do tej pory przedmiotem oceny AOTM.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych (wskazanie: zaawansowany rak piersi)

Świadczenie	Dokumenty nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Erybulina			
<p>Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie erybuliny w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby</p>		<u>Zalecenia:</u>	<u>Zalecenia:</u>
		<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: „Podanie erybuliny w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby”.</p> <p style="text-align: center;"><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Erybulinę (Halaven) oceniono tylko w jednym, niezaślepionym badaniu, w którym porównywano ją z tzw. terapią z wyboru lekarza, w której znajdowały się także leki o mniejszej skuteczności w zaawansowanym raku sutka (gemcytabina lub ponownie stosowane antracykliny i taksoidy). W niezależnej ocenie nie było statystycznie istotnych różnic dla przeżycia wolnego od progresji oraz wskaźnika tzw. obiektywnych korzyści klinicznych (obiektywne odpowiedzi i stabilizacja choroby). Leczenie erybuliną wiązało się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, w tym poważnych (leukopenia, neuropatia). Korzyści związane ze stosowaniem erybuliny są więc niepewne i przeważane przez istotne działania niepożądane. Lek jest około 8-15 razy droższy niż stosowane obecnie w zaawansowanym raku sutka (winorelbina i kapecytabina).</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie erybuliny w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby.</p> <p style="text-align: center;"><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskiej Unia Onkologii (PUO) – 2011 (Jassem J, Krzakowski M., red. Rak piersi. W: Krzakowski M et al., red. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r.) nie wymieniono erybuliny ani nie wskazano schematów stosowanych powyżej II linii leczenia. Wśród międzynarodowych wytycznych przegląd interwencji rekomendowanych we wnioskowanym wskazaniu wykazał brak ustalonych standardów postępowania. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2012) uważa, że erybulina ze względu na profil bezpieczeństwa prawdopodobnie nie zastąpi kapecytabiny czy też winorelbiny i powinna być stosowana jako trzecia albo czwarta linia leczenia po zastosowaniu tych leków. Odnaleziono jedno badanie kliniczne III fazy dotyczące stosowania erybuliny u pacjentów z rakiem piersi EMBRACE i wszystkie odnalezione dowody wtórne opierają się na wynikach tego badania, w którym obserwowano grupę pacjentek przyjmującą erybulinę i porównywano do grupy przyjmującej inne leczenie z wyboru lekarza (TPC). Zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie mediany czasu całkowitego przeżycia pacjentów i statystycznie istotny wyższy odsetek odpowiedzi obiektywnych. Natomiast różnice zaobserwowane w medianie czasu przeżycia wolnego od progresji według niezależnego przeglądu nie osiągnęły istotności statystycznej i nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w czasie trwania odpowiedzi. Należy mieć na uwadze ograniczenia interpretacyjne wyników powyższego badania wynikające z nietypowego ramienia kontrolnego czyli innego leczenia wybranego przez lekarza (które jest definiowane, jako monoterapia</p>
	<p>Stanowisko RP Nr 35/2012 z dnia 18.06.2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 26/2012 z dnia 18.06.2012 r.</p>		

Świadczenie	Dokumenty nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
			<p>cytostatykami lub lekami hormonalnymi lub biologicznymi zarejestrowanymi do leczenia nowotworów i stosowanymi zgodnie z lokalną praktyką, radioterapią lub leczeniem objawowym), ponieważ nie jest jasne jak odpowiednio przełożyć te wyniki na praktykę kliniczną. W opinii eksperta, niewykazanie znamiennej różnicy na korzyść erybuliny w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wyższy odsetek działań niepożądanych w ramieniu erybuliny w tym występowanie neutropenii 3. i 4. stopnia, gorączki neutropenicznej i obwodowych neuropatii, przemawia za usunięciem przedmiotowej technologii medycznej z wykazu świadczeń finansowanych ze środków publicznych, które są gwarantowane w ramach schematu chemioterapii niestandardowej.</p>
<p>Objęcie refundacją produktu leczniczego Halaven (erybulina), 0,44 mg/ml, fiolka o pojemności 2 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)”</p>	<p>Stanowisko RP Nr 138/2013 z dnia 29.07.2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 88/2013 z dnia 29.07.2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Halaven (erybulina). Lek ma być finansowany w ramach programu lekowego. Przeznaczony dla pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Lek ma być dostępny dla pacjenta bezpłatnie w ramach programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wskazane przez wnioskodawcę badania to jedno wieloosrodkowe, niezaślepienie, porównujące bezpośrednią efektywność kliniczną erybuliny z leczeniem z wyboru lekarza, po zastosowaniu najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Grupę kontrolną rejestracyjnego badania stanowili chorzy otrzymujący leczenie z wyboru lekarza, na które składały się różne rodzaje terapii, wykorzystujące różne leki, co utrudnia ocenę efektywności erybuliny w stosunku do konkretnych schematów leczenia, stosowanych w polskiej praktyce klinicznej. Wyniki pochodzące z badań bez randomizacji mają ograniczoną wiarygodność, a także populacja w nich uczestnicząca nie jest w pełni zgodna z przedstawionym programem lekowym. W ocenie niezależnej nie wykazano znamiennej różnicy na korzyść erybuliny w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji. Badanie wykazało wyższe odsetki niepożądanych działań w ramieniu erybuliny. W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiej Unii Onkologii nie wymieniono erybuliny ani nie wskazano schematów stosowanych powyżej II linii leczenia. NICE nie rekomenduje stosowania erybuliny zgodnie ze wskazaniami w leczeniu raka piersi</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Halaven (erybulina), 0,44 mg/ml, fiolka o pojemności 2 ml, EAN 5909991004569, w ramach programu lekowego „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Przedmiotowa technologia wnioskowana jest do stosowania w populacji pacjentów po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby z wykorzystaniem substancji z grupy antracyklin, taksanów. Tymczasem wskazane przez wnioskodawcę badanie porównuje bezpośrednio efektywność kliniczną erybuliny z leczeniem z wyboru lekarza po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, przy czym wyniki dla populacji zgodnej z programem lekowym zaprezentowano jedynie w zakresie głównego punktu końcowego. Dodatkowe wyniki pochodzące z badań bez randomizacji są obciążone ograniczeniem, ponieważ populacja w nich uczestnicząca też nie jest w pełni zgodna z przedstawionym programem lekowym. Ponadto grupę kontrolną rejestracyjnego badania EMBRACE stanowili chorzy otrzymujący leczenie z wyboru lekarza, na które składały się różne rodzaje terapii, z wykorzystaniem różnych leków, wobec czego wnioskowanie o efektywności erybuliny w stosunku do konkretnych schematów leczenia stosowanych w polskiej praktyce klinicznej jest utrudnione.</p> <p>Produkt leczniczy będący przedmiotem rozważań, również przy uwzględnieniu RSS, nie jest użyteczny kosztowo.</p>

Świadczenie	Dokumenty nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		<p>miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii dla zaawansowanej postaci choroby.</p> <p>Wskazuje na konieczność przeprowadzenia dodatkowego badania dotyczącego jakości życia pacjentów. Lek nawet po zastosowaniu RSS nie jest efektywny kosztowo.</p>	
Anastrozol			
<p>Usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”</p>	<p>Stanowisko RP Nr 221/2013 z dnia 21.10.2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 145/2013 z dnia 21.10.2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Anastrozol ma udokumentowaną skuteczność w omawianym wskazaniu i terapia nim rekomendowana jest przez wielu międzynarodowych i polskich ekspertów.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”.</p> <p>Dostępne badania wskazują, że anastrozol jest dobrze tolerowany i skuteczny w omawianym wskazaniu.</p> <p>W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej, finansowanie anastrozolu w podanym wskazaniu jest uzasadnione. Potwierdzają to również rekomendacje zagranicznych organizacji.</p>
Ewerolimus			
<p>Ocena leku Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz 5909990711568 we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów</p>	<p>Stanowisko RP Nr 130/2013 oraz 131/2013 z dnia 22.07.2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 84/2013 z dnia 22.06.2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje wnioski o objęcie finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego (kod EAN 5909990711567 i 5909990711568) we wskazaniu "Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, Afinitorem (ewerolimusem), w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD 10 C 50)" z uwagi na brak dowodów na korzystny wpływ tej technologii na przeżycie całkowite i niekorzystną efektywność kosztową.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz tabletki 10 mg, 30 tabletek kod EAN 5909990711568 we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji przychylając się do</p>

Świadczenie	Dokumenty nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)</p>		<p>Rada Przejrzystości dopuszcza zmianę decyzji po opublikowaniu nowych danych naukowych dotyczących przeżycia całkowitego i jakości życia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Stanowisko powyższe, zdaniem Rady Przejrzystości jest uzasadnione w aspekcie dotychczasowych wyników badań naukowych.</p>	<p>stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe są niewystarczające dla wykazania skuteczności terapii we wnioskowanym wskazaniu. Dostępne badanie RCT wykazuje skuteczność wnioskowanej technologii dla drugorzędowych punktów końcowych, natomiast nie podano informacji dla punktów końcowych pierwszorzędowych. Z uwagi na brak dowodów korzystnego wpływu tej technologii na przeżycie całkowite i jakość życia chorych, a także ze względu na wykazany brak efektywności kosztowej finansowanie terapii ewerolimusem ze środków publicznych jest niezasadne.</p>
Lapatynib			
<p>Finansowanie lapatynibu (Tyverb®) w terapii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem</p>	<p>Stanowisko RK Nr 31/09/2009 z dnia 27.04.2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych przez okres 2 lat lapatynibu (Tyverb®) w terapii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dołączenie lapatynibu do kapecytabiny istotnie wydłuża czas do progresji oraz przeżycie wolne od progresji u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem. Nie wykazano jednak wpływu na śmiertelność ogólną ani na jakość życia. Koszty uzyskania efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem lapatynibu są bardzo wysokie i parokrotnie przekraczają próg efektywności rekomendowany przez WHO. Wobec tego stosowanie lapatynibu wymaga monitorowania i powinno być prowadzone w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, a po 2 latach należy ponownie ocenić celowość finansowania tej terapii z uwzględnieniem jej wpływu na całkowite przeżycie chorych.</p>	
Eksemestan			
<p>Zasadność zakwalifikowania leku „Glandex® (exemestanum) we wskazaniu: rak piersi w II rzucie hormonoterapii”, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Stanowisko RK Nr 103/2011 z dnia 05.12.2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie leku „Glandex® (exemestanum) we wskazaniu: rak piersi w II rzucie hormonoterapii”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących eksemestan z innymi inhibitorami</p>	

Świadczenie	Dokumenty nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		aromatazy; wnioskodawca nie przedstawił też formalnego porównania pośredniego z tymi komparatorami. Na podstawie analizy jakościowej wyników badań, uznano, że wniosek o podobnej skuteczności klinicznej inhbitorów aromatazy jest akceptowalny. Anastrozol i letrozol są obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach wykazów leków refundowanych. Rada Konsultacyjna wyraża opinię, że wszystkie inhibitory aromatazy powinny znaleźć się w tej samej grupie limitowej, z uwagi na porównywalną skuteczność.	

2.4. Problem zdrowotny

Definicja

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

Epidemiologia i etiologia

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w ostatnich latach w Polsce na raka piersi zachorowało około 14 500 kobiet (wskaźnik struktury ok. 22%; standaryzowany współczynnik zachorowalności ok. 47/100 tys.). W latach 1999-2008 współczynnik ten wzrósł o 8,3/100 tys. Rak piersi u mężczyzn występuje bardzo rzadko – w 2008 roku zanotowano 119 przypadków nowych zachorowań.

W Polsce rak piersi jest przyczyną największej liczby zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet. Od początku lat 60. XX wieku obserwuje się w Polsce rosnącą umieralność na ten nowotwór. W 2008 roku zarejestrowano 5362 zgony z powodu raka piersi (wskaźnik struktury 13,1%). Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł w 2008 roku 14,7/100 tys.

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznaną. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zachowawcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2). Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować na podstawie różnych metod statystycznych, spośród których najbardziej znana jest skala ryzyka Gaila (Gail model). Uwzględnia ona następujące czynniki: wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczba wcześniej wykonanych biopsji piersi, obecność atopowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek. Głównym zastosowaniem tej metody jest kwalifikacja kobiet do działań zapobiegawczych.

Obraz kliniczny

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe:

- Guz piersi wyczuwalny palpacyjnie (u ok. 75% chorych, najczęściej w obrębie górnego zewnętrznego kwadrantu);
- Zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka;
- Wyciągnięcie skóry lub brodawki;
- Zmiany skórne w brodawce i wokół niej;
- Wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty);
- Zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objawy „skórki pomarańczy”);
- Poszerzenie żył skóry sutka;
- Owrzodzenie skóry sutka;
- Powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

Klasyfikacja

Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi wg stopnia zaawansowania TNM

Stopień	T	N	M
0	Tis	NO	MO
IA	T1	NO	MO
IB	T0	N1mi	MO
	T1	N1mi	MO
IIA	T0	N1	MO
	T1	N1	MO
	T2	NO	MO
IIB	T2	N1	MO
	T3	N0	MO
IIIA	T0	N2	MO
	T1	N2	MO
	T2	N2	MO
	T3	N1	MO
	T3	N2	MO
IIIB	T4	N0	MO
	T4	N1	MO
	T4	N2	MO
IIIC	Każde T	N3	MO
IV	Każde T	Każde N	M1

Cecha T:

T0 – nie stwierdza się guza pierwotnego

Tis – rak przedinwazyjny (*in situ*): rak przewodowy (*ductal carcinoma in situ* – DCIS), rak zrazikowy (*lobular carcinoma in situ* – LCIS), choroba Pageta bez towarzyszącego ogniska raka naciekającego lub *in situ* w gruczole piersiowym

T1 – guz ≤2 cm (T1mi < 1 mm, T1a > 1 mm i ≤5 mm, T1b >5 mm i ≤10 mm)

T1c >10 mm i ≤20 mm

T2 – guz >2 cm i ≤5 cm

T3 – guz >5 cm

T4 – guz każdej wielkości naciekający ścianę klatki piersiowej lub skórę (za naciekania skóry nie uważa się: zaciągnięcia skóry, wciągnięcia brodawki i innych niewymienionych jako naciekanie; zmiany te mogą występować w każdym innym stopniu zaawansowania T1 – 3)

Cecha N:

N0 – nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych (przy wycięciu ≥10 węzłów chłonnych)

N1 – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły ruchome (N1mi – mikroprzerzuty [średnia 0,2-2 ml])

N2 – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły nieruchome w stosunku do siebie lub

otoczenia lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeżeli węzły pachowe niezajęte) N3 – obecne przerzuty w węzłach III piętra pachy (podobojczykowe) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeżeli są zajęte pachowe II i III) lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza Cecha M: M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych M1 – stwierdza się przerzuty odległe

Leczenie

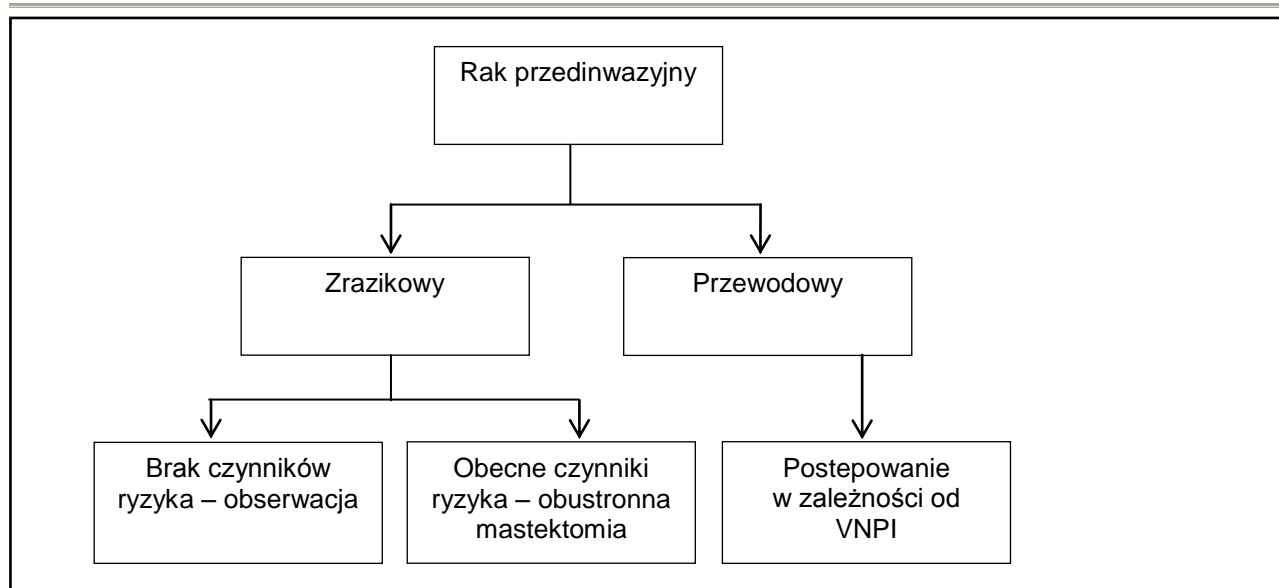
Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Specjalistów Raka Piersi (EUSOMA, *European Society of Breast Cancer Specialists*) kompleksowa opieka nad chorymi na raka piersi powinna się odbywać w ramach specjalistycznych jednostek dedykowanych rozpoznawaniu i leczeniu raka piersi. Najlepszym rozwiązaniem są wielospecjalistyczne zespoły (tzw. *breast units*), w których leczy się rocznie przynajmniej 150 chorych na raka piersi.

Tabela 3. Zestawienie definicji najczęściej stosowanych rodzajów leczenia nowotworów

Rodzaj leczenia	Definicja
Leczenie systemowe	Leczenie ogólnoustrojowe, obejmujące cały organizm (najczęściej w postaci farmakologicznej)
Leczenie miejscowe	Leczenie obejmujące obszar zmiany nowotworowej (leczenie operacyjne lub radioterapia)
Leczenie skojarzone	Leczenie nowotworu, w którym wykorzystano więcej niż jedną metodę leczenia
Leczenie adjuwantowe (uzupełniające)	Leczenie skojarzone – leczenie miejscowe wraz z leczeniem systemowym mającym na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów (np. pooperacyjna chemioterapia lub hormonoterapia)
Leczenie neoadjuwantowe (indukcyjne)	Leczenie skojarzone – leczenie systemowe poprzedzające leczenie miejscowe (np. leczenie farmakologiczne przed zabiegiem chirurgicznym, mające na celu zwiększenie zakresu doszczętności leczenia miejscowego u chorych, gdzie zastosowanie pierwotnego leczenia miejscowego jest utrudnione)
Leczenie jednoczesne	Leczenie, w którym kl ka różnych leków/terapii stosuje się jednocześnie
Leczenie sekwencyjne	Leczenie, w którym kl ka różnych leków/terapii następuje po sobie w określonej kolejności
Radioterapia	Leczenie z wykorzystaniem promieniowania jonizującego (najczęściej do bezpośredniego niszczenia komórek nowotworowych)
Chemioterapia	Leczenie z wykorzystaniem leków cytotoksycznych, zmniejszających namnażanie się komórek
Hormonoterapia	Leczenie z wykorzystaniem hormonów (lub leczenie polegające na regulacji wydzielania określonych typów hormonów)
Leczenie biologiczne	Leczenie z wykorzystaniem związków biologicznych, wpływających na procesy sygnalizacji wewnątrzkomórkowej lub mechanizmy układu odpornościowego

Leczenie raków przedinwazyjnych (stopień 0)

Postępowanie terapeutyczne ma na celu uzyskanie miejscowego wyleczenia (DCIS) oraz zapobieganie wystąpieniu raka inwazyjnego (DCIS i LCIS). Sposób leczenia chorych na przedinwazyjnego raka piersi zależy od histologicznego typu raka. W przypadku wykrycia w trakcie procesu diagnostyczno-terapeutycznego inwazyjnego komponentu, postępowanie powinno być takie samo jak w inwazyjnym raku.



Schemat 1. Strategia leczenia przedinwazyjnych raków piersi (według PUO 2011)

Leczenie raków naciekających (stopień I, IIA i IIB)

Leczenie raka piersi w stadium miejscowym (stopień I) lub wczesnym stadium regionalnym (stopień IIA, IIB) polega na zastosowaniu metod chirurgicznych, radioterapii oraz pooperacyjnego uzupełniającego leczenia systemowego (hormonoterapii i chemioterapii).

- **Hormonoterapia (HTH)**

W pooperacyjnej HTH stosuje się kilka leków, a ich wybór zależy przede wszystkim od stanu menopauzalnego chorej.

Tamoksyfen – do leczenia tamoksyfenem (dobowa dawka – 20 mg, czas leczenia – 5 lat) kwalifikują się wszystkie chore z ekspresją ER i/lub PgR, niezależnie od wieku i stanu menopauzalnego. Nie ma wskazań do stosowania tamoksyfenu u chorych bez ekspresji ER/PgR. Względny przeciwwskazaniem do stosowania tamoksyfenu są żylny zespół zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie i przerost błony śluzowej macicy. Zaleca się, aby chore przyjmujące tamoksyfen unikały stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów enzymu CYP2D6 (szczególnie stosowanych w leczeniu „uderzeń gorąca” antydepresyjnych leków z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, np. fluoksetyny, paroksetyny, citalopramu, fluwoksaminy i sertaliny).

Inhibitory aromatazy – leczenie niesteroidowymi inhibitorami aromatazy – anastrozolem (dobowa dawka 1 mg), letrozolem (dobowa dawka 2,5 mg) – lub steroidowym inhibitorem – eksemestanem (dobowa dawka 25 mg) może być stosowane wyłącznie u kobiet po menopauzie (chore do 60. r.ż., u których menopauza wystąpiła w ciągu ostatniego roku lub w związku z CTH – konieczność biochemicznej weryfikacji stanu hormonalnego). Zastosowanie inhibitorów aromatazy zamiast tamoksyfenu przez 5 lat oraz przez 2-3 lub po 5 latach stosowania tamoksyfenu wiąże się z mniejszym ryzykiem nawrotu, ale nie ma istotnego wpływu na czas całkowitego przeżycia. W przypadku stosowania leków z grupy inhibitorów aromatazy ryzyko osteoporozy i złamań kości jest wyższe niż w przypadku tamoksyfenu – przed rozpoczęciem podawania należy oceniać wyjściową gęstość kości, a w czasie leczenia wskazane jest uzupełnienie niedoborów wapnia i witaminy D₃ oraz regularne monitorowanie gęstości mineralnej kości. Wskazaniem do zastosowania

inhibitorów aromatazy w uzupełniającej HTH są przeciwwskazania do leczenia tamoksyfenem lub wystąpienie działań niepożądanych w trakcie stosowania tego leku.

- Chemioterapia (CTH)

Do pooperacyjnej CTH (czas leczenia – 4-6 miesięcy, liczba cykli – 6) kwalifikują się prawie wszystkie chore na raka „potrójnie ujemnego” lub z nadekspresją/amplifikacją HER2 oraz część chorych z guzami wskazującymi ekspresję ER i PgR bez nadekspresji/amplifikacji HER2. W praktyce klinicznej zwykle stosuje się wielolekowe schematy CTH oparte na antrycyklinach, a u chorych z wyższym ryzykiem nawrotu – schematy zawierające dodatkowo taksoidy. Obecnie rzadko stosuje się schematy bez antrycyklin i taksoidów, takie jak CMF (wyjątek: przeciwwskazania do stosowania antrycyklin i taksoidów). Schematy zawierające taksoidy zwykle są stosowane u chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych. Schematy zawierające taksoidy lub antrycykliny ([redacted]) mogą być stosowane jako alternatywa do leczenia antrycyklinami, szczególnie w przypadku przeciwwskazań dla tej grupy leków.

Tabela 4. Schematy CTH stosowane w uzupełniającym leczeniu raka piersi (według PUO 2011)

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień III)

W miejscowo zaawansowanym raku piersi zasady rozpoznania oraz oceny stopnia zaawansowania są podobne do stosowanych w I i II stopniu inwazyjnego raka, z wyjątkiem konieczności wykonania:

- W każdym przypadku scyntygrafii kości oraz badania obrazowego jamy brzusznej;
- Biopsji gruboigłowej lub otwartej w celu uzyskania pełnego rozpoznania histopatologicznego oraz oznaczenia ekspresji ER, PgR i HER2.

Wśród ogółu chorych w III stopniu zaawansowania wyróżnia się chore w stadium pierwotnie operacyjnym (T3NO-1MO) i pierwotnie nieoperacyjnym (T4NO-2MO, w tym raz zapalny lub każde TN2MO). U części chorych w stopniu T3NO-1MO można zastosować pierwotne leczenie chirurgiczne. U większości chorych w tej grupie, podobnie jak u chorych w pierwotnie nieoperacyjnym stopniu IIIA i IIIB, pierwszym etapem leczenia jest jednak indukcyjna CTH, która powinna trwać 3-6 miesięcy. U chorych po menopauzie z silną ekspresją ER i PgR zamiast CTH można zastosować indukcyjną HTH, która powinna trwać 6 miesięcy lub do czasu uzyskania maksymalnej odpowiedzi.

W indukcyjnej CTH stosuje się schematy używane w pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym, przy czym zaleca się schematy wielolekowe z udziałem antracyklin i taksoidów. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych sugerują, że dodanie taksoidów (głównie [redacted]) do schematów zawierających antracykliny pozwala uzyskać wyższy odsetek całkowitych odpowiedzi klinicznych i patologicznych, jednak nie ma istotnego wpływu na wskaźniki przeżycia. Jeśli pod wpływem pierwszorazowej CTH nie uzyskano regresji nowotworu, można podjąć próbę zastosowania schematu II linii. Nie jest wskazane dzielenie CTH na okres przed i po zabiegu operacyjnym – w miarę możliwości pełny cykl CTH należy stosować bez niepotrzebnych przerw.

Wskazania do pooperacyjnego leczenia należy określić na podstawie oceny czynników wymienionych w odniesieniu do chorych w stopniu I i II (w tym zwłaszcza ekspresji ER/PgR i HER2) oraz dodatkowo oceny skuteczności systemowego leczenia wstępnego (odpowiedź kliniczna i patologiczna, odsetek komórek z cechami uszkodzenia polekowego lub martwicy). Łączna liczba cykli wstępnej i uzupełniającej CTH nie powinna przekraczać 6-8. Uzupełniającą CTH należy stosować u chorych, które otrzymały wstępne leczenie (np. 3-4 cykle). U chorych z potwierdzoną histologicznie odpowiedzią na indukcyjną CTH w leczeniu uzupełniającym można zastosować ten sam schemat.

U chorych w stopniu III poddanych operacyjnemu leczeniu, ze względu na wysokie ryzyko miejscowo-regionalnego nawrotu, należy zawsze stosować uzupełniająca RTH z objęciem ściany klatki piersiowej i okolicy nadobojczykowej. U chorych z ekspresją ER i PgR należy zastosować uzupełniająca HTH przez 5 lat, a u osób z nadekspresją lub amplifikacją HER2 wskazany jest trastuzumab przez 12 miesięcy według zasad dotyczących stopnia I i II.

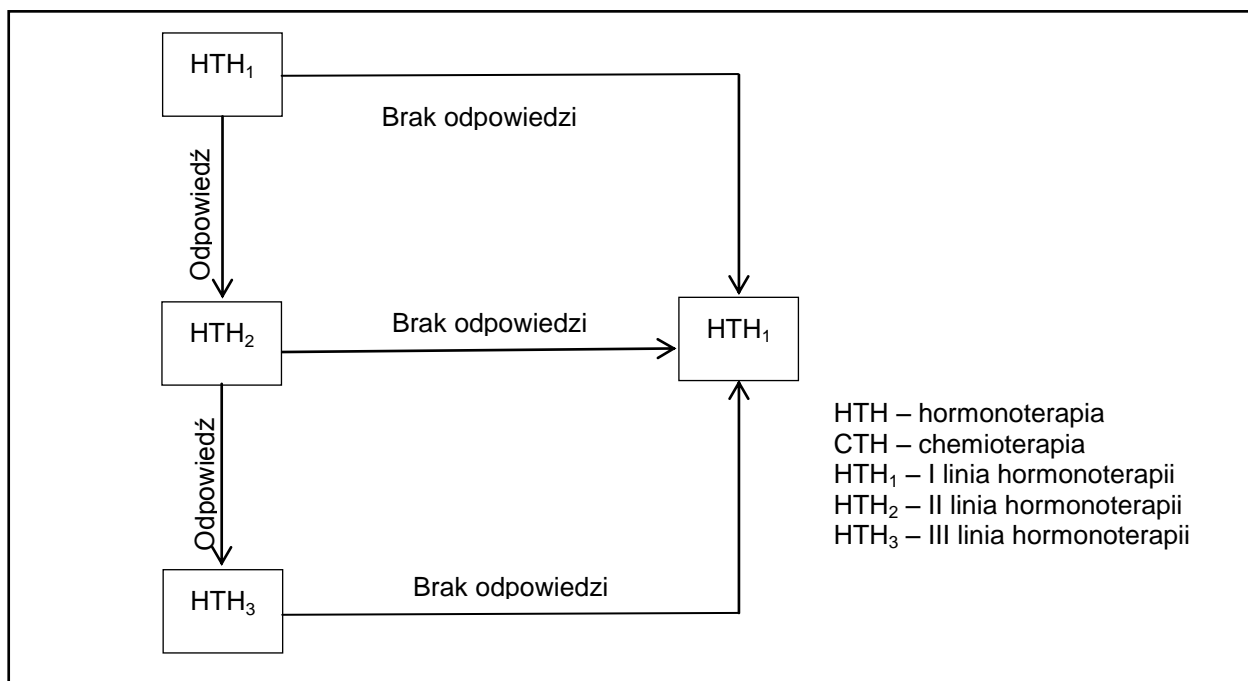
Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)

Czynnikami, które decydują o wyborze leczenia chorych w stopniu IV są:

- Liczba, objętość i umiejscowienie zmian nowotworowych,

- Obecność i nasilenie objawów nowotworowych,
- Ekspresja ER i PgR i stan HER2,
- Czas wolny od nawrotu po pierwotnym leczeniu,
- Dynamika rozwoju zmian nowotworowych,
- Rodzaj pierwotnego leczenia raka piersi,
- Wiek i stan menopauzalny,
- Stan ogólnej sprawności,
- Przebyte i współistniejące choroby oraz ich leczenie,
- Preferencje pacjenta.

Leczenie systemowe wymaga stałego monitorowania niepożądanych działań, stanu ogólnej sprawności oraz oceny odpowiedzi. Obowiązuje wykonywanie badania morfologii krwi przed każdym cyklem CTH i badań biochemicznych krwi co 4-8 tygodni. Odpowiedź należy oceniać co 2-3 miesiące w trakcie HTH i co 2-3 cykle CTH. W przypadku HTH i leczenia trastuzumabem ogólna zasadą jest prowadzenie terapii do wystąpienia progresji lub toksyczności, a CTH – w zależności od zastosowanego leku lub schematu oraz tolerancji leczenia – do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub toksyczności.



Schemat 2. Sekwencja leczenia zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi (według PUO 2011)

Tabela 5. Leki hormonalne stosowane w zaawansowanym raku piersi (według PUO 2011)

Lek	Dawkowanie
[REDACTED]	20 mg codziennie doustnie
[REDACTED]	1 mg codziennie doustnie
[REDACTED]	2,5 mg codziennie doustnie
[REDACTED]	25 mg codziennie doustnie

2.1. Wnioskowana technologia medyczna

2.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 7. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Perjeta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 amp. à 14 ml, kod EAN: 5902768001006
Kod ATC	L01XC13 (leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne)
Substancja czynna	Pertuzumab
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Pertuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest dokładnie nacelowane na domenę zewnątrzkomórkową dimeryzacji (subdomena II) białka receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), dzięki czemu blokuje zależną od ligandu heterodimeryzację HER2 z innymi członkami rodziny HER, w tym EGFR, HER3 i HER4. W rezultacie tego hamuje sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch głównych szlaków sygnałowych: kinazy aktywowanej mitogenami (MAP) i kinazy 3 fosfoinozytowej (PI3K). Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto pertuzumab pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). Chociaż pertuzumab powoduje hamowanie proliferacji ludzkich komórek nowotworowych, stosowanie go w skojarzeniu z trastuzumabem istotnie zwiększa aktywność przeciwnowotworową w modelach ksenoprzeszczepu z nadmierną ekspresją HER2.

2.1.2. Status rejestracyjny

Tabela 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania 1. pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	04 marca 2013
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	04 marca 2013
Wnioskowane wskazanie	<u>Zaawansowany rak piersi z ekspresją HER2</u> Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana początkowa dawka nasycająca produktu leczniczego Perjeta wynosi 840 mg podawanych w 60-minutowym wlewie dożylnym, po którym co 3 tygodnie podaje się dawkę podtrzymującą 420 mg przez 30 do 60 minut.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na pertuzumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą (lodowaty kwas octowy, L-histydyna, sacharoza, polisorbat, woda do wstrzykiwań)
Lek sierocy (TAK/NIE)	nie

Lek został zarejestrowany w danym wskazaniu przez FDA w 2012 r.

Źródło: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125409.bl.pdf (dostęp 15-11-2013 r.)

2.1.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 9. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Perjeta [®] , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 amp. à 14 ml, kod EAN: 5902768001006 - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
[redacted]	[redacted]

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 10. Najważniejsze elementy zaakceptowanego przez MZ programu lekowego

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

2.2. Alternatywne technologie medyczne

2.2.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W oparciu o przegląd wytycznych praktyki klinicznej, technologiami najczęściej rekomendowanymi i stosowanymi we wskazaniu: leczenie nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, ze wznową miejscową) lub uogólnionego raka piersi, z nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 bez wcześniejszego leczenia systemowego – chemioterapii z powodu uogólnionego raka piersi są:

[Redacted text block]

Zgodnie z wytycznymi postępowania terapeutycznego w nowotworach złośliwych (PUO 2011), w przypadku leczenia zaawansowanego raka piersi u chorych z nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 należy w pierwszej kolejności rozważyć kojarzenie chemioterapii lub hormonoterapii z leczeniem anti-HER2 (ale nie rekomenduje się hormonoterapii w I linii w przypadku raków niewykazującym ekspresji receptorów steroidowych).

W pierwszej linii chemioterapii należy zastosować leczenie trastuzumabem w monoterapii, w skojarzeniu z CTH ([Redacted]) oraz z hormonoterapią. Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych na zaawansowanego raka piersi z „dodatnim” HER2, u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem antracyklin, taksoidów i trastuzumabu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: zaawansowany rak piersi z nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„Chore na zaawansowanego raka piersi z obecnością przerzutów są poddawane chemioterapii z lub bez udziału trastuzumabu w zależności od wcześniejszego stosowania w.w. leku w ramach pooperacyjnego postępowania uzupełniającego oraz czasu od zakończenia wspomnianego leczenia do wystąpienia nawrotu choroby”</p>	<p>„Wnioskowana technologia medyczna może zastąpić stosowanie chemioterapii w skojarzeniu z trastuzumabem”</p>	<p>„Najtańszą technologią medyczną stosowaną w przedmiotowym wskazaniu jest chemioterapia”</p>	<p>„Najtańszą technologią medyczną stosowaną w przedmiotowym wskazaniu jest chemioterapia w połączeniu z trastuzumabem”</p>	<p>„Stosowanie chemioterapii i trastuzumabu”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Marek Zbigniew Wojtukiewicz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. podlaskie)</p>	<p>„W warunkach polskich w ramach istniejącego programu lekowego leczenia pierwszej linii rozsialego lub miejscowo zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi istnieją następujące możliwości: 1. chemioterapia z udziałem antracyklin, bez leczenia celowanego u chorych nie poddawanych uprzednio leczeniu z zastosowaniem antracyklin (np. program doksorubicyna+cyklofosfamid lub fluorouracyl+dokсорubicyna+cyklofosfamid) (pkt.2 kryterium włączenia do programu lekowego leczenia trastuzumabem – udokumentowane niepowodzenie chemioterapii z użyciem antracyklin lub z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin dla trastuzumabu stosowanego z lekiem o działaniu cytotoksycznym; pkt.3 udokumentowane niepowodzenie leczenia z użyciem przynajmniej 2 schematów chemioterapii z użyciem antracyklin</p>	<p>„1. chemioterapia z udziałem antracyklin (np. program dokсорubicyna+cyklofosfamid lub fluorouracyl+dokсорubicyna+cyklofosfamid) 2. chemioterapia złożona z trastuzumabu z docetakselem”</p>	<p>„Chemioterapia paliatywna z udziałem antracyklin (np. program dokсорubicyna +cyklofosfamid lub fluorouracyl+dokсорubicyna+cyklofosfamid). Należy podkreślić, iż leczenie nie uwzględniające terapii anty-HER 2 jest postępowaniem suboptymalnym, nie jest obecnie rekomendowane i nie powinno być stosowane (może być akceptowalne jedynie w absolutnie wyjątkowych sytuacjach).”</p>	<p>„Patrz punkt 5 (technologie stosowane obecnie w Polsce przyp. AOTM). W praktyce wszystkie terapie wymienione w punkcie 5. są stosowane. Za najskuteczniejszą z tych terapii należy uznać terapię złożoną z trastuzumabu z docetakselem, jednakże w ramach istniejącego programu lekowego może być ona stosowana u ograniczonej liczby chorych.”</p>	<p>„Program chemioterapii złożony z trastuzumabu z chemioterapią, np. z docetakselem – o ile jest to możliwe w I linii leczenia paliatywnego w ramach programu lekowego umożliwiającego refundację leczenia. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok Tom I Redakcja: Maciej Krzakowski, Krzysztof Warzocha.”</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>i taksanów dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii)</p> <p>Należy podkreślić, iż ten rodzaj leczenia I linii nie jest rekomendowany zarówno przez polskie, jak i zagraniczne towarzystwa naukowe (ESMO, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej).</p> <p>Leczenie I linii chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi z zastosowaniem trastuzumabu jest obecnie refundowane przez wszystkie kraje europejskie.</p> <p>Dotyczyć może obecnie ok. 70% chorych.</p> <p>2. chemioterapia z zastosowaniem trastuzumabu z docetakselem - jedynie u chorych poddawanych uprzednio leczeniu uzupełniającemu lub neoadjuwantowemu z udziałem antracyklin i nie otrzymujących uprzednio trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym – u chorych spełniających kryteria leczenia w ramach istniejącego programu lekowego (obecnie dotyczy stosunkowo małej liczby chorych – ok. 10% chorych).</p> <p>3. chemioterapia z zastosowaniem lapatynibu z kapecytabiną – stosowana zarówno po progresji choroby w trakcie leczenia I linii z udziałem trastuzumabu w grupie chorych na HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi (zgodnie z zapisami rejestracyjnymi lapatynibu), jak i w sytuacji nawrotu choroby po leczeniu uzupełniającym z udziałem trastuzumabu (a więc właściwie niezgodnie z zapisami rejestracyjnymi lapatynibu).</p>				

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>Dotyczyć może około 10% chorych.</p> <p>4. stosowanie wyłącznie chemioterapii paliatywnej, bez udziału terapii celowanej – nie jest to rekomendowany sposób postępowania. Obserwowany w praktyce klinicznej w wyjątkowych sytuacjach klinicznych, dotyczyć może <5% chorych.</p> <p>5. hormonoterapia w grupie chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych – nie ma związku z dalszym wyborem programów i linii chemioterapii paliatywnej, możliwa do stosowania w wybranej grupie chorych, efekt dość krótkotrwały i przemijający. W praktyce dotyczyć może około 5-10% chorych.”</p>				

Tabela 12. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu [na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.] data dostępu: 15-11-2013 r.

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
B	Trastuzumab	Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 15 ml	5909990855919	1082.0, Trastuzumabum	2700	2862	2862	Program lekowy: "Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)"	bezpłatne	0
C	Docetaksel	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol. a 1 ml	5909990810987	1013.0, Docetaxelum	228,42	242,13	242,13	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
		infuzji, 20 mg/ml									
		Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994	1013.0, Docetaxelum	857,84	909,31	909,31	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	5909990811007	1013.0, Docetaxelum	2247,7	2382,56	2382,56	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990777006	1013.0, Docetaxelum	246,02	260,78	260,78	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	5909990777020	1013.0, Docetaxelum	997,27	1057,11	1057,11	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	5909990850280	1013.0, Docetaxelum	1053,97	1117,21	1117,21	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990994557	1013.0, Docetaxelum	64,8	68,69	68,69	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990994564	1013.0, Docetaxelum	263,87	279,7	279,7	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol. a 8 ml	5909990994601	1013.0, Docetaxelum	496,07	525,83	525,83	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
		infuzji, 20 mg/ml									
		Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990786466	1013.0, Docetaxelum	64,8	68,69	68,69	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. á 8 ml	5909990786473	1013.0, Docetaxelum	259,2	274,75	274,75	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. á 16 ml	5909990786480	1013.0, Docetaxelum	486	515,16	515,16	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	5909990994328	1013.0, Docetaxelum	864	915,84	915,84	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fio ka po 6ml	5909990994342	1013.0, Docetaxelum	1296	1373,76	1373,76	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fio ka po 8ml	5909990994359	1013.0, Docetaxelum	1728	1831,68	1831,68	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	5909990994366	1013.0, Docetaxelum	1944	2060,64	2060,64	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
		Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	5909991030001	1013.0, Docetaxelum	216	228,96	228,96	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml	5909990744688	1013.0, Docetaxelum	70,92	75,18	75,18	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. a 2 ml +1fiol. rozp. a 6 ml	5909990744695	1013.0, Docetaxelum	283,69	300,71	300,71	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
C	Paklitaxel	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5 ml	5909990874347	1032.0, Paclitaxelum	31,32	33,2	33,2	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990874361	1032.0, Paclitaxelum	54	57,24	57,24	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990874385	1032.0, Paclitaxelum	75,6	80,14	80,14	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol. a 50 ml	5909990874408	1032.0, Paclitaxelum	151,2	160,27	160,27	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
		infuzji, 6 mg/ml									
		PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990874446	1032.0, Paclitaxelum	313,2	331,99	331,99	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5ml	5909990216406	1032.0, Paclitaxelum	32,4	34,34	34,34	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25ml	5909990216482	1032.0, Paclitaxelum	145,8	154,55	154,55	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50ml	5909990216499	1032.0, Paclitaxelum	291,6	309,1	309,1	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7ml	5909990935406	1032.0, Paclitaxelum	97,2	103,03	103,03	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990018383	1032.0, Paclitaxelum	48,12	51,01	51,01	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 16,7 ml	5909990018390	1032.0, Paclitaxelum	160,41	170,03	170,03	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do	1 fiol. a 25 ml	5909990018406	1032.0, Paclitaxelum	240,61	255,05	255,05	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
		sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg									
		Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990018420	1032.0, Paclitaxelum	481,23	510,1	510,1	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	1032.0, Paclitaxelum	31,49	33,38	33,38	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	1032.0, Paclitaxelum	55,08	58,38	58,38	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	1032.0, Paclitaxelum	153,68	162,9	162,9	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 300 mg	5909990422463	1032.0, Paclitaxelum	481,14	510,01	510,01	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 30 mg	5909991060619	1032.0, Paclitaxelum	68,04	72,12	51,01	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 100 mg	5909991060633	1032.0, Paclitaxelum	226,8	240,41	170,03	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Sindaxel,	1 fiol. a 50 ml	5909990668878	1032.0, Paclitaxelum	1026,86	1088,47	510,1	Nowotwór	bezpłatne	0

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
		koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml							złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)		
		Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990976010	1032.0, Paclitaxelum	100,22	106,23	51,01	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	5909990976027	1032.0, Paclitaxelum	313,63	332,45	170,03	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034	1032.0, Paclitaxelum	843,48	894,09	442,09	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
A1	Anastrozol	Anastralan, tabl. powł., 1 mg	28 tabl.	5909990670468	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	67	82,09	76,49	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	5,6
		Anastrozol Bluefish, tabl. powł., 1 mg	28 tabl.	5909990802432	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	57,24	71,75	71,75	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0
		Anastrozol medac, tabl. powł., 1 mg	28 tabl.	5909990786497	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	60,48	75,18	75,18	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0
		Anastrozole Accord, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909990731299	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	54	68,31	68,31	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie	bezpłatny	0

Zaawansowany rak piersi

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
									hormonoterapii		
		Anastrozole Orion, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909990924493	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	70,2	85,48	76,49	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	8,99
		Anastrozole Orion, tabl. powł., 1 mg	98 szt.	5909990924509	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	253,8	287,28	267,7	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	19,58
		Ansyn, tabl. powł., 1 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990635511	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	87,7	104,03	76,49	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	27,54
		Apo-Nastrol, tabl. powł., 1 mg	28 tabl. (blist.)	5909990802050	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	59,59	74,24	74,24	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0
		Arimidex, tabl. powł., 1 mg	28 tabl. (blist.)	5909990756711	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	91,8	108,38	76,49	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	31,89
		Atrozol , tabl. powł., 1 mg	28 tabl.	5909991090029	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	76,68	92,35	76,49	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	15,86
		Egistrozol, tabl. powł., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990082148	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory	71,8	87,18	76,49	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak	bezpłatny	10,69

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
					aromatazy				piersi w I rzucie hormonoterapii		
		Mamostrol, tabl. powł., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990082346	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	71,82	87,2	76,49	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	10,71
		Symanastrol, tabl. powł., 1 mg	28 tabl.	5909990661909	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	130,26	149,15	76,49	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	72,66
		Zolastrol, tabl. powł., 1 miligram	28 tabl.	5909990666379	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	130,25	149,14	76,49	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	72,65
A1	Letrozol	Apo-Letro, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl. (blist.)	5909990794492	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	67,07	82,63	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0,68
		Arogen, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl.	5909990779840	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	86,4	103,12	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	21,17
		Aromek, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl.	5909991060718	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	67,23	82,8	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0,85
		Clarzole, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl.	5909990799923	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory	66,42	81,95	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak	bezpłatny	0

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
					aromatazy				piersi w I rzucie hormonoterapii		
		Etruzil, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990710201	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	67,23	82,8	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0,85
		Femara, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl.	5909990768516	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	243	269,12	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	187,17
		Lametta, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991061111	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	67,23	82,8	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0,85
		Letralan, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl.	5909990750627	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	67,23	82,8	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0,85
		Letromedac, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl.	5909990891788	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	65,09	80,54	80,54	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0
		Letrozole Accord, tabl. powł., 2,5 mg	28 szt.	5909990730872	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	54	68,31	68,31	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0
		Letrozole Apotex, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt. (blister)	5909990908608	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące -	67,07	82,63	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie	bezpłatny	0,68

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
					inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy				hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii		
		Letrozole Bluefish, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990794683	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	64,8	80,23	80,23	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0
		Lortanda, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909991039158	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	64,8	80,23	80,23	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0
		Lostar, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990730353	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	67,23	82,8	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0,85
		Symletrol, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909990956395	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	67,23	82,8	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0,85
A1	Eksemestan	Etadron, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	5909990798094	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	67,23	82,8	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0,85
		Glandex, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990812202	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy	90,3	107,26	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	25,31
		Symex, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	5909990853090	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące -	66,42	81,95	81,95	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie	bezpłatny	0

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
					inh bitory enzymów - doustne inh bitory aromatazy				hormonoterapii		
B	Lapatyn b	TYVERB, tabl. powl., 250 mg	70 tabl. (blis.)	5909990084340	1068.0, Lapatynib	4305	4563,3	4563,3	Program lekowy: "Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)"	bezpłatne	0
		TYVERB, tabl. powl., 250 mg	140 tabl.(2 blis.po 70 szt.)	5909990084357	1068.0, Lapatynib	8610	9126,6	9126,6	Program lekowy: "Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)"	bezpłatne	0
		TYVERB, tabl. powl., 250 mg	84 tabl. (blis.)	5909990763993	1068.0, Lapatynib	5166	5475,96	5475,96	Program lekowy: "Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)"	bezpłatne	0
		TYVERB, tabl. powl., 250 mg	70 tabl.(but.)	5909990851966	1068.0, Lapatynib	4305	4563,3	4563,3	Program lekowy: "Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)"	bezpłatne	0
		TYVERB, tabl. powl., 250 mg	140 tabl.(but.)	5909990851973	1068.0, Lapatynib	8610	9126,6	9126,6	Program lekowy: "Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)"	bezpłatne	0
		TYVERB, tabl. powl., 250 mg	84 tabl. (but.)	5909990851980	1068.0, Lapatynib	5166	5475,96	5475,96	Program lekowy: "Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)"	bezpłatne	0
B	Kapecytabina	Xeloda, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909990893416	1006.0, Capecitabinum	267,79	283,86	283,86	Program lekowy: "Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)"	bezpłatne	0
		Xeloda, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909990893515	1006.0, Capecitabinum	1776,33	1882,91	1882,91		bezpłatne	0
C	Kapecytabina	Xeloda, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909990893416	1006.0, Capecitabinum	267,79	283,86	283,86	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Xeloda, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909990893515	1006.0, Capecitabinum	1776,33	1882,91	1882,91	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
C	Doksorubicyna	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	9,16	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,92	38,92	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Adr blastina	1 fiol.liof. (+	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	9,16	Nowotwór	bezpłatne	0

Zaawansowany rak piersi

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
		R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	rozp.5 ml)						złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)		
		Adr blastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,92	38,92	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		BIORUBINA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129515	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,5	9,16	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909990842216	1014.1, Doxorubicinum	37,8	40,07	40,07	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,5	9,16	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991128524	1014.1, Doxorubicinum	34,56	36,63	36,63	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,55	9,16	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,79	45,79	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
		Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	91,58	91,58	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	183,17	183,16	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	17,06	9,16	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	32,05	18,32	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	41,21	41,21	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	109,9	109,9	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	146,53	146,53	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,93	38,93	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
	Doksorubicyna liposomalna	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4555,16	4555,16	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
		infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg									
	Pegylowana doksorubicyna liposomalna	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1946,16	1946,16	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
C	Epirubicyna	BIOEPICYNA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129416	1015.0, Epirubicinum	39,96	42,36	38,4	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		BIOEPICYNA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909991114213	1015.0, Epirubicinum	169,56	179,73	179,73	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		BIOEPICYNA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991114312	1015.0, Epirubicinum	30,78	32,63	32,63	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		BIOEPICYNA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991114329	1015.0, Epirubicinum	141,48	149,97	149,97	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990779864	1015.0, Epirubicinum	86,4	91,58	91,58	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990779871	1015.0, Epirubicinum	334,8	354,89	354,89	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,79	38,4	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Epimedac, roztwór do	1 fiol. a 10 ml	5909990661503	1015.0, Epirubicinum	64,8	68,69	68,69	Nowotwór złośliwy sutka	bezpłatne	0

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
		wstrzykiwań, 2 mg/ml							(ICD 10 C50.X)		
		Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990661527	1015.0, Epirubicinum	97,2	103,03	103,03	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990661534	1015.0, Epirubicinum	189	200,34	200,34	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990661541	1015.0, Epirubicinum	378	400,68	400,68	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991104313	1015.0, Epirubicinum	41,19	43,66	38,4	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991104320	1015.0, Epirubicinum	205,95	218,31	192,02	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909991104337	1015.0, Epirubicinum	410,4	435,02	384,04	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909991104344	1015.0, Epirubicinum	810	858,6	768,08	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	1015.0, Epirubicinum	31,32	33,2	33,2	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	1015.0, Epirubicinum	96,12	101,89	101,89	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
		lub infuzji, 2 mg/ml									
		Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	1015.0, Epirubicinum	367,2	389,23	389,23	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990645275	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,69	35,69	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990645299	1015.0, Epirubicinum	181,15	192,02	192,02	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990645305	1015.0, Epirubicinum	199,15	211,1	211,1	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990645312	1015.0, Epirubicinum	370,83	393,08	393,08	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (szklana)	5909990752416	1015.0, Epirubicinum	32,4	34,34	34,34	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990752515	1015.0, Epirubicinum	138,24	146,53	146,53	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
A1	Cyklofosfamid	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	72,36	88,87	88,87	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
		Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,87	76,87	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
C	Cyklofosfamid	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,45	15,45	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Endoxan,	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1,	54,96	58,26	58,26	Nowotwór	bezpłatne	0

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
		proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g			Cyclophosphamidum inj.				złosiwy sutka (ICD 10 C50.X)		
C	Fluorouracyl	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	76,7	76,7	Nowotwór złosiwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,44	15,44	Nowotwór złosiwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	5909990450657	1018.0, Fluorouracilum	18,21	19,3	19,3	Nowotwór złosiwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990477913	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,44	15,44	Nowotwór złosiwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990477814	1018.0, Fluorouracilum	7,56	8,01	7,72	Nowotwór złosiwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990478019	1018.0, Fluorouracilum	72,85	77,22	77,22	Nowotwór złosiwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	1018.0, Fluorouracilum	3,53	3,74	3,74	Nowotwór złosiwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	1018.0, Fluorouracilum	7,34	7,78	7,72	Nowotwór złosiwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0
		Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	1018.0, Fluorouracilum	14,15	15	15	Nowotwór złosiwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0

Kategoria dostępności refundacyjnej	Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
		lub infuzji, 50 mg/ml									
		Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	1018.0, Fluorouracilum	70,25	74,47	74,47	Nowotwór złośliwy sutka (ICD 10 C50.X)	bezpłatne	0

w ramach wykazu „A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę (...);

w ramach wykazu „B. Leki dostępne w ramach programu lekowego”;

w ramach wykazu „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii (...)

Tabela 13. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowany rak piersi HER2(+)

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polska Unia Onkologii PUO 2011	<p style="text-align: center;"><u>Leczenie nawrotów miejscowych lub regionalnych</u></p> <p>Leczenie chorych, u których stwierdza się wyłącznie nawrót miejscowy lub w okolicznych węzłach chłonnych (nawrót regionalny), zależy od rodzaju i czasu od zakończenia pierwotnie stosowanego leczenia oraz objętości i lokalizacji nawrotu. W przypadku nawrotów miejscowych i regionalnych należy zawsze rozważyć leczenie o intencji radykalnej.</p> <p>U chorych z nawrotem w piersi po pierwotnym leczeniu oszczędzającym postępowaniem z wyboru są amputacja piersi i limfadenektomia pachowa, jeżeli nie została wykonana wcześniej.</p> <p>U chorych z nawrotem po amputacji piersi kwalifikujących się do chirurgicznego leczenia zaleca się wycięcie wznowy i następnie (o ile nie stosowano jej wcześniej) zastosowanie uzupełniającej RTH obejmującej całą ścianę klatki piersiowej i okoliczne węzły chłonne. Chore, u których pierwotnie zastosowano uzupełniającą RTH na okolicę ściany klatki piersiowej, mogą być ponownie napromieniane na ograniczony obszar. U chorych, które nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, w zależności od sytuacji klinicznej, można zastosować radykalną RTH (50 Gy) z dodatkową dawką na okolicę wznowy lub paliatywną RTH. U chorych wcześniej napromienianych można rozważyć ponowną RTH w warunkach hipertermii (metoda mało dostępna w Polsce).</p> <p>Leczenie nawrotów w okolicznych węzłach chłonnych obejmuje ich wycięcie we wszystkich przypadkach kwalifikujących się do zabiegu oraz uzupełniającą RTH okolicy ściany klatki piersiowej i regionalnych węzłów chłonnych. U chorych niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego należy rozważyć radykalną RTH ściany klatki piersiowej i regionalnych węzłów chłonnych. W przypadku nawrotu węzłowego u pacjentek wcześniej napromienianych nie stosuje się ponownie RTH.</p> <p>Rola uzupełniającej CTH u chorych z nawrotem miejscowym lub regionalnym jest niejasna — może być rozważana w przypadku szczególnie niekorzystnych czynników rokowniczych (przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych, duża objętość nowotworu lub mnogie zmiany). U chorych z ekspresją ER/PgR celowe jest zastosowanie uzupełniającej HTH, a u chorych z nadekspresją/amplifikacją HER2 należy rozważyć zastosowanie trastuzumabu (zwłaszcza jeżeli nie był stosowany w leczeniu uzupełniającym).</p> <p style="text-align: center;"><u>Leczenie w stadium uogólnienia nowotworu</u></p> <p><u>stopień III - I linia leczenia</u></p> <p>Wybór metody miejscowej terapii w stopniu IIIA i IIIB zależy od odpowiedzi uzyskanej pod wpływem indukcyjnego leczenia. W indukcyjnej CTH stosuje się schematy używane w pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym, przy czym zaleca się schematy wielolekowe z udziałem antracyklin i taksoidów.</p> <p>U chorych z nadekspresją lub amplifikacją HER2 skojarzenie CTH z trastuzumabem zwiększa odsetek odpowiedzi (w tym całkowitych remisji patologicznych) i wydłuża czas przeżycia bez nawrotu choroby. U chorych po menopauzie z silną ekspresją ER i PgR – dopuszczalna jest hormonoterapia zamiast chemioterapii.</p> <p><u>stopień IV - I linia leczenia</u></p> <p>Ma charakter paliatywny, a jego głównymi celami są wydłużenie i poprawa jakości życia. Należy zawsze w pierwszej kolejności rozważyć zastosowanie hormonoterapii (lepszą tolerancją niż chemioterapii), zwłaszcza u chorych z ekspresją receptorów steroidowych w komórkach nowotworu i długim czasem od pierwotnego leczenia oraz z przerzutami w tkankach miękkich i kościach, gdzie HTH jest zawsze postępowaniem z wyboru. Chemioterapię należy natomiast zastosować u chorych z szybką progresją nowotworu i z objawowymi przerzutami zlokalizowanymi w narządach mięszsowych oraz u chorych bez ekspresji ER lub/i PgR. W przypadku nadekspresji HER2 jest wskazane kojarzenie chemioterapii lub hormonoterapii z leczeniem anty-HER2.</p> <p>1. Hormonoterapia - w uogólnionym raku piersi powinna zawsze być rozważana jako leczenie pierwszego wyboru z wyjątkiem:</p>

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • raków niewykazujących ekspresję receptorów steroidowych; • masywnego zajęcia narządów mięszkowych lub obecności objawów wymagających uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego, zwłaszcza zajęcia ośrodkowego układu nerwowego i lymphangitis carcinomatosa (zapalenie naczyń chłonnych o podłożu nowotworowym); • braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie hormonalne. <p>2. Chemioterapia - decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej CTH powinna być uzależniona od indywidualnej sytuacji klinicznej. Jeśli konieczne jest uzyskanie szybkiej remisji ze względu na masę przerzutów lub gwałtowną progresję, celowe jest zastosowanie wielolekowej CTH. W pozostałych sytuacjach, ze względu na lepszą tolerancję, należy rozważyć zastosowanie sekwencyjnej monoterapii. Wytyczne wymieniają możliwość zastosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumabu - chore na raka z nadekspresją białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 odnoszą korzyści z leczenia trastuzumabem w monoterapii, w skojarzeniu z CTH (paklitaksel, docetaksel, winorebina, cisplatyna, karboplatyna, kapecytabina) oraz z hormonoterapią. Ze względu na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie jest wskazane kojarzenie trastuzumabu z antracyklinami. Leczenie z zastosowaniem trastuzumabu należy rozpocząć we wczesnym etapie uogólnienia raka piersi i kontynuować do wystąpienia progresji lub poważnej toksyczności. • Lapatynibu - skojarzenie lapatynibu (dobowa dawka 1250 mg; stosowanie ciągłe) z kapecytabiną (dobowa dawka 2000 mg/m²; 1.–14. dzień 3-tygodniowego cyklu) wydłuża czas do progresji w porównaniu z wyłączną CTH (kapecytabina w dobowej dawce 2500 mg/m²) u chorych na zaawansowanego raka piersi z „dodatnim” stanem HER2, u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem antracyklin, taksoidów i trastuzumabu. Dotyczy to również chorych, które otrzymywały trastuzumab w ramach uzupełniającego leczenia. Lapatynib (dobowa dawka 1500 mg; stosowanie ciągłe) może być również stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (dobowa dawka 2,5 mg; stosowanie ciągłe) w I linii leczenia chorych ze współistnieniem nadekspresji HER2 lub amplifikacji genu HER2 i ekspresji receptorów steroidowych. • Bewacyzumabu - dodanie bewacyzumabu do CTH zwiększa udział częściowych odpowiedzi oraz wydłuża czas do progresji w porównaniu z wyłączną CTH, jednak nie ma wpływu na czas całkowitego przeżycia i jakość życia. • Bisfosfonianów – w przypadku przerzutów do kości. • Denozumabu <p><u>stopień IV - I linia leczenia u chorych z HER2+</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chore z rakiem ER(+) bez masywnego/objawowego zajęcia narządów mięszkowych – hormonoterapia ± trastuzumab/lapatynib • chore z rakiem ER(+) z masywnym/objawowym zajęciem narządów mięszkowych – chemioterapia + trastuzumab/lapatynib • chore z rakiem ER(-) bez masywnego/objawowego zajęcia narządów mięszkowych – chemioterapia + trastuzumab/lapatynib lub trastuzumab w monoterapii • chore z rakiem ER(-) z masywnym/objawowym zajęciem narządów mięszkowych – chemioterapia + trastuzumab/lapatynib. <p>Uwaga: skojarzenia lapatynibu z chemioterapią dotyczy chorych, które wcześniej otrzymały trastuzumab w uzupełniającym leczeniu.</p> <p>Chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab • trastuzumab + chemioterapia (paklitaksel, docetaksel, winorebina, cisplatyna, karboplatyna, kapecytabina) • trastuzumab + hormonoterapia

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> trastuzumab + antracykliny, niewskazany u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz ciężką dusznością
<p>Europa</p>	<p>The European Society for Medical Oncology ESMO 2012</p>	<p>W przypadku miejscowego nawrotu choroby należy podjąć działania mające na celu wyleczenie (gdy istnieje taka możliwość – rekomenduje się całkowitą resekcję guza). W przypadku chorych wcześniej leczonych chirurgicznie w sposób oszczędzający – rekomenduje się mastektomię [III, A]. W przypadku osób wcześniej nie poddanych radioterapii zaleca się radioterapię w pełnej dawce klatki piersiowej i węzłów chłonnych [III, A]. U osób poddanych wcześniejszej radioterapii ponowne jej zastosowanie na ograniczonym obszarze klatki piersiowej może być uzasadnione, po rozważeniu czasu od ostatniej radioterapii, intensywności efektów po napromienieniu i ryzyka nawrotów. Osoby nie kwalifikujące się do leczenia operacyjnego powinny zostać poddane radykalnej radioterapii klatki piersiowej i regionalnych węzłów chłonnych. U tych pacjentów preferuje się pierwotną terapię systemową dla zmniejszenia rozmiarów guza i ułatwienia leczenia operacyjnego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Rak piersi z przerzutami</u></p> <p>Leczenie systemowe przerzutowego raka piersi obejmuje: hormonoterapię, chemioterapię, leki hamujące resorpcję kości (denozumab, bisfosfoniany), leki biologiczne (trastuzumab, lapatynib).</p> <p>Dla osób z rakiem piersi ER(+) hormonoterapia jest I linią leczenia niezależnie od obecności przerzutów, chyba, że pożądana jest szybka odpowiedź na leczenie. Chemo- i hormonoterapia nie powinny być podawane jednocześnie. U osób z nadekspresją/amplifikacją HER2(+) rekomenduje się terapię anti-HER2, chyba, że istnieją przeciwwskazania do prowadzenia takiej terapii.</p> <p>I linię leczenia raka piersi HER2(+) stanowi terapia hormonalna, za wyjątkiem agresywnego stadium choroby, gdzie pożądanym jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi lub są wątpliwości co do odpowiedzi na takie leczenie. Wśród dostępnych leków w hormonoterapii wytyczne wymieniają: selektywne modulatory receptora estrogenowego (tamoksyfen, toremifen), antagonistów receptorów estrogenowych (fulwestrant), analogów hormonów uwalniających hormon lutemizujący (goserelina, leuproleina, tryptorelina), inhibitorów aromatazy III generacji (niesteroidowych: anastrozol, letrozol i steroidowych: eksemestan), progesteronów (medroksyprogesteron, megestrol), sterydów anabolicznych (nandrolon) i estrogenów. Wybór odpowiedniego leku zależy od chorób współistniejących, obecności lub nie menopauzy, leków otrzymanych w leczeniu adjuwantowym oraz rozważeniu profilu bezpieczeństwa. Nie rekomenduje się jednoczesnej terapii kilkoma lekami z tej grupy, z wyjątkiem supresji jajników tamoksyfenem (lub inhibitorem aromatazy) u osób w okresie premenopauzalnym. Podtrzymywanie hormonoterapii po chemioterapii nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych, ale w opinii ekspertów ze względu na niską toksyczność i potencjalne korzyści – warto ją rozważyć. Nie zaleca się jednoczesnej hormono- i chemioterapii.</p> <p>W przypadku raka piersi HER2(+)/ER(+) bez wskazań do chemioterapii, zaleca się prowadzenie hormonoterapii z terapią anti-HER2 – trastuzumabem lub lapatynibem aż do uzyskania progresji.</p> <p>Terapia anti-HER2 (trastuzumab, lapatynib) w skojarzeniu z chemioterapią, hormonoterapią lub osobno jest wskazana dla wszystkich pacjentów HER2(+), chyba że istnieją przeciwwskazania do prowadzenia takiej terapii. Dodanie pertuzumabu do trastuzumabu w I linii terapii dało obiecujące wyniki w jednym z badań klinicznych.</p> <p>Cytotoksyczne przeciwciało T-DM1 (niezarejestrowany przez FDA i EMA) wykazuje wyższą skuteczność w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby niż schemat docetaksel + trastuzumab w I linii.</p> <p>Kontynuacja terapii trastuzumabem w skojarzeniu z inną chemioterapią po pierwszej progresji choroby jest bardziej rekomendowana niż chemioterapia bez trastuzumabu. Korzyści z kontynuowania terapii anti-HER2 po pierwszej progresji są oparte na niewystarczających danych, ale dostępne dowody sugerują kontynuowanie tej terapii tak długo jak to możliwe.</p>

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Lapatinib w kombinacji z kapecytabiną w porównaniu do kapecytabiny w monoterapii zwiększa czas do progresji u pacjentów z progresją w czasie/po terapii trastuzumabem, antracyklinami lub taksanami.</p> <p>Silniej rekomenduje się stosowanie terapii skojarzonej trastuzumabu z lapatinibem niż monoterapii z lapatinibem u pacjentów po progresji w czasie stosowania/po terapii antracyklinami, taksanami lub trastuzumabem.</p> <p>Dodanie leków anti-HER2 (trastuzumabu lub lapatinibu) do hormonoterapii pozwala na wydłużenie PFS i może być opcją leczenia dla niektórych pacjentów ER/PR(+) i HER2(+) szczególnie u tych nieodpowiadających na chemioterapię.</p> <p>W krajach, gdzie leczenie anti-HER2 jest refundowane tylko w jednej linii leczenia, priorytetem powinno być podanie terapii skojarzonej anti-HER2 i chemioterapii</p> <p>Inne leki biologiczne: bewacyzumab (zarejestrowany przez FDA i EMA w I linii leczenia raka piersi) nie zwiększa PFS i z powodu niekorzystnego profilu skuteczności do bezpieczeństwa FDA wycofała swoją rekomendację w 2011 r. W Europie bewacyzumab ciągle pozostaje w użyciu, ale tylko jako I linia leczenia w kombinacji z paklitaksem lub kapecytabiną.</p> <p>Dostępne schematy w chemioterapii:</p> <p>Zawierające antracykliny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • doksorubicyna lub epirubicyna w monoterapii (co tydzień lub co 3 tygodnie); • doksorubicyna + cyklofosfamid lub epirubicyna + cyklofosfamid ; • doksorubicyna liposomalna± cyklofosfamid; • fluorouracyl + doksorubicyna + cyklofosfamid lub fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid. <p>Zawierające taksany:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel w monoterapii (co tydzień); • docetaksel w monoterapii (co tydzień lub co 3 tygodnie); • nab-paklitaksel; • antracykliny (doksorubicyna lub epirubicyna) + taksany (paklitaksel lub docetaksel); • docetaksel + kapecytabina; • paklitaksel + gemcytabina; • paklitaksel + winorelbina; • paklitaksel + karboplatyna. <p>Nowe leki cytotoksyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • erybulina; • iksabepilon (niezatwierdzony przez EMA). <p>Niezawierające antracykliny:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ cyklofosfamid + metotreksat + fluorouracyl; ○ schematy zawierające platynę (np. cisplatyna+ 5-fluorouracyl; karboplatyna+gemcytabina); ○ kapecytabina + winorelbina; ○ winorelbina ± gemcytabina; ○ cyklofosfamid p.o.± metotreksat (chemioterapia metronomiczna).

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
Europa	EUSOMA 2012	<ul style="list-style-type: none"> nie zidentyfikowano rekomendacji, które w sposób szczególnie zalecają schematy leczenia raka piersi u młodych kobiet dla wszystkich stadiów choroby I-III rekomenduje się schematy oparte na antracyklinach z lub bez taksanów (poziom IA) w niektórych przypadkach rekomendowane jest sekwencyjne podanie schematów opartych na antracyklinach, a następnie podanie schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl) w odpowiednich dawkach lub skojarzenie taksanów i cyklofosfamidu wysokie dawki chemioterapii wraz z przeszczepem komórek macierzystych nie mogą być rekomendowane w leczeniu wczesnego lub uogólnionego raka piersi (poziom IA)
Organizacja Międzynarodowa	WHO 2006	<p><u>Schematy chemioterapii rekomendowane w leczeniu zaawansowanego raka piersi oraz wznowy raka piersi:</u></p> <p>Leczenie I linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> schematy zawierające w swoim składzie antracykliny taksany cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl (CMF) <p>Leczenie II linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> taksany po leczeniu antracyklinami lub CMF w I linii antracykliny lub CMF po leczeniu taksanami w I linii inne aktywne schematy leczenia zawierające w swoim składzie kapecytabinę, 5-fluorouracyl (w infuzji), winorelbinę i mitoksantron w przypadku pacjentów z nadekspresją HER2/neu można rozważyć leczenie trastuzumabem z skojarzeniem z paklitaksemem, docetakselem lub winorelbiną. Trastuzumab może być również podawany w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (AC), niemniej zastosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z AC jest związane z poważnymi działaniami kardiotoksycznymi
Wielka Brytania (Szkocja)	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 2005	<p>Terapia systemowa:</p> <ol style="list-style-type: none"> Chemioterapia adjuwantowa – do rozważenia u wszystkich kobiet poniżej 70 r.ż. U kobiet poniżej 35 r.ż., które otrzymały wcześniejszą chemioterapię należy rozważyć włączenie dodatkowej hormonoterapii w przypadku raka piersi z dodatnim receptorem estrogenowym. Chemioterapia neoadjuwantowa. Terapia antracyklinami i taksanami <ul style="list-style-type: none"> Epirubicyna i doksorubicyna – zalecane przypadku schematów chemioterapii nieuwzględniających antracyklin w leczeniu adjuwantowym, preferowana jest epirubicyna ze względu na mniejszą kardiotoksyczność; Taksany (paklitaksel) – do rozważenia w przypadku zaawansowanej choroby. Terapie lekami biologicznymi : <ul style="list-style-type: none"> Monoterapia trastuzumabem – dla osób z rakiem piersi HER2(+); Terapia adjuwantowa trastuzumabem; Terapia skojarzona trastuzumabem – z paklitaksemem lub adramycyną/cyklofosfamidem rekomendowana u kobiet z rakiem piersi z przerzutami. Terapia winorelbiną i kapecytabiną – do rozważenia u osób z zaawansowanym rakiem piersi. Bisfosfoniany – do rutynowego stosowania w kombinacji z terapią systemową u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości. Hormonoterapia: <ul style="list-style-type: none"> u kobiet bez podejrzenia obecności raka piersi z receptorem estrogenowym/progesteronowym w okresie premenopauzalnym do rozważenia adjuwantowa hormonoterapia; u kobiet w okresie premenopauzalnym z zaawansowanym rakiem piersi przed podaniem monoterapii tamoksyfenem powinno rozważyć się możliwość zastosowania kombinacji tamoksyfenu i ablacji jajników;

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • u kobiet w okresie postmenopauzalnym z rakiem piersi po terapii tamoksyfenem jako leczenie z wyboru zaleca się terapię adjuwantową, w przypadku istnienia przeciwwskazań do takiej terapii, może być ona zastąpiona inhibitorami aromatazy; • u kobiet w okresie postmenopauzalnym należy rozważyć włączenie inhibitorów aromatazy po każdym 2 do 3 lub 5 roku po włączeniu leczenia tamoksyfenem; • u kobiet w okresie postmenopauzalnym z zaawansowaną chorobą zaleca się użycie inhibitorów aromatazy III generacji przed tamoksyfenem lub megastrolem.
Wielka Brytania	<p>National Institute for Health and Clinical Excellence</p> <p>NICE 2002</p>	<p>Rekomendacja dotyczy zastosowania trastuzumabu w leczeniu zaawansowanego raka piersi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się stosowanie trastuzumabu w terapii skojarzonej z paklitaksemem u chorych ze statusem HER2(+) /+3/ którzy nie otrzymywali chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi i u których nie ma możliwości zastosowania antracyklin; • Trastuzumab w monoterapii jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna dla osób ze statusem HER2(+) /+3/ którzy otrzymali przynajmniej dwa cykle chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi. Wcześniejsza chemioterapia musiała składać się przynajmniej z antracyklin i taksanów oraz hormonoterapii (u pacjentów z receptorem estrogenowym).
Wielka Brytania	<p>National Institute for Health and Clinical Excellence</p> <p>NICE 2009</p>	<p>Rekomendacja dotyczy postępowania i diagnostyki zaawansowanego raka piersi. Dostępne są trzy rodzaje modyfikujących terapii systemowych: chemioterapia, hormonoterapia i terapia biologiczna oraz terapie niemodyfikujące (wspierające, paliatywne). Hormonoterapia jest rekomendowana jako I linia leczenia większości pacjentów z rakiem piersi ER(+), chemioterapia jest rekomendowana jako I linia leczenia u pacjentów ER(+) z zaawansowanym rakiem piersi, u których choroba znacząco zagraża życiu lub wymaga szybkiego zmniejszenia intensywności objawów ze względu na zaangażowanie narządów wisceralnych a pacjenci akceptują profil toksyczności. Dla pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi ER(+) leczonych za pomocą chemioterapii jako I linii leczenia, zaleca się włączenie hormonoterapii jako leczenia uzupełniającego.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hormonoterapia – rekomenduje się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitorów aromatazy (steroidowych i niesteroidowych) dla chorych kobiet z rakiem piersi ER(+) w okresie postmenopauzalnym, które nie otrzymywały wcześniejszej hormonoterapii oraz w przypadku wcześniejszej terapii tamoksyfenem; • Tamoksyfenu i supresji jajników jako I linii leczenia w okresie premenopauzalnym i perimenopauzalnym u chorych z zaawansowanym rakiem piersi ER(+) nieleczonych wcześniej tamoksyfenem; • supresji jajników jako I linii leczenia w okresie premenopauzalnym i perimenopauzalnym leczonych wcześniej tamoksyfenem po progresji choroby. • Tamoksyfenu jako I linii leczenia mężczyzn z zaawansowanym rakiem piersi ER(+). 2. Chemioterapia: <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku progresji choroby zaleca się ciągłą systemową terapię dla pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, którzy zdecydowali się być leczeni chemioterapią; • Dla pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie po poinformowaniu o toksyczności zaleca się chemioterapię skojarzeniową. Wytczne wymieniają antracykliny (doksorubicynę, epirubicynę), taksany (docetaksel i paklitaksel), kapecytabinę, winorelbinę, gemcytabinę, środki alkilujące (cyklofosfamid) i oparte na platynie jak karboplatyna. Leki cytotoksyczne I generacji są relatywnie nieefektywne w monoterapii, dlatego zaleca się ich stosowanie w terapii skojarzonej. 3. Terapie biologiczne <ul style="list-style-type: none"> • Dla pacjentów otrzymujących leczenie trastuzumabem w zaawansowanym raku piersi przerwanie leczenia trastuzumabem w czasie progresji choroby poza OUN. Nie należy przerywać terapii trastuzumabem w przypadku progresji tylko w OUN.
Wielka Brytania	<p>National Institute for Health and Clinical Excellence</p>	<p>Rekomendacja dotyczy zastosowania gemcytabiny w leczeniu przerzutowego raka piersi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemcytabina w terapii skojarzonej z paklitaksemem w zakresie swoich wskazań rejestracyjnych jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna w leczeniu przerzutowego raka piersi ty ko w przypadku kiedy monoterapia docetaksemem lub terapia skojarzona docetaksel+kapecytabina także są wskazane.

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	NICE 2010	
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence NICE 2011	Rekomendacja dotyczy zastosowania bewacyzumabu w leczeniu przerzutowego raka piersi <ul style="list-style-type: none"> Nie rekomenduje się bewacyzumabu w skojarzeniu z taksanami w I linii leczenia przerzutowego raka piersi. Pacjenci aktualnie otrzymujący terapię bewacyzumabem w kombinacji z taksanami jako I linię leczenia przerzutowego raka piersi powinni mieć możliwość kontynuowania terapii, chyba, że lekarz prowadzący podejmie decyzję o jej przerwaniu.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence NICE 2012 (2)	Rekomendacja dotyczy zastosowania bewacyzumabu i kapecytabiny w I linii leczenia przerzutowego raka piersi <ul style="list-style-type: none"> Bewacyzumab w kombinacji z kapecytabiną nie jest rekomendowany w zakresie swoich wskazań rejestracyjnych w I linii leczenia przerzutowego raka piersi, t.j. kiedy leczenie uwzględniające inne opcje chemioterapii (taksany lub antracykliny) nie jest odpowiednie lub kiedy taksany lub antracykliny były stosowane jako część terapii adjuwantowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Osoby aktualnie leczone bewacyzumabem w kombinacji z kapecytabiną powinny mieć możliwość kontynuowania leczenia dopóki nie zostanie podjęta decyzja o zmianie leczenia.
Wielka Brytania	The Royal College of Radiologists RCR 2011	Modyfikujące terapie systemowe przerzutowego raka piersi: <ol style="list-style-type: none"> Hormonoterapia: <ul style="list-style-type: none"> U kobiet w okresie premenopauzalnym z przerzutowym rakiem piersi rekomenduje się supresję jajników analogami hormonów uwalniających hormon lutenizujący (goserelina lub oofrektomia, tamoksyfen, inhibitory aromatazy), dla kobiet już niemiesiączkujących, ale z niejasnym statusem menopauzalnym zaleca się tamoksyfen w monoterapii; W okresie pre- i perimenopauzalnym podanie inh bitorów aromatazy może podnosić poziom estrogenów i prowadzić do ponownego pojawienia się miesiączki; U kobiet w okresie postmenopauzalnym z przerzutowym rakiem piersi ER(+) bez stanów zagrażających życiu rekomenduje się tamoksyfen i inhibitory aromatazy; Podanie sterydowych inh bitorów aromatazy może być rozważone po wcześniejszej ekspozycji chorej na niesterydowe inhibitory aromatazy; Po wystąpieniu niepowodzenia terapii z zastosowaniem inh bitorów aromatazy rekomendowana jest terapia tamoksyfenem; Zastosowanie fulwestrantu powinno zostać rozważone po wcześniejszej terapii z zastosowaniem zarówno inhibitorów aromatazy, jak również tamoksyfenu, na którą uzyskano odpowiedź. Progesterony i estrogeny mogą być odpowiednie w późniejszych etapach leczenia u chorych, które odpowiedzą na sekwencyjne leczenie endokrynologiczne. Terapia hormonalna skojarzona z terapią anty-HER – dla osób z nadekspresją receptora ER/HER2 Chemioterapia: <ul style="list-style-type: none"> rekomendowana w przypadku niepowodzenia hormonoterapii dla pacjentów ER(+) i z agresywną formą choroby (przerzuty do płuc i wątroby upośledzające pracę tych narządów), kiedy pożądana jest szybka odpowiedź; Decyzja o wdrożeniu chemioterapii powinna być spersonalizowana. Rekomendowane jest stosowanie pojedynczych leków (w monoterapii). Terapie skojarzone są wskazane dla osób w stanach zagrażających życiu.

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> Pierwszoliniowa chemioterapia p.o. rekomendowana jest dla pacjentów, którzy odmawiają podania dożylnego lub u których występuje słaby dostęp żylny. Ponowne zastosowanie leków, które zastosowano uprzednio w leczeniu adjuwantowym można rozważyć u chorych, u których czas wolny od objawów choroby (ang. <i>disease-free interval</i>) wynosi powyżej 12 miesięcy; Rekomendowane jest włączenie chorej do odpowiedniego badania klinicznego. <p>3. Terapie biologiczne w raku piersi HER2(+)</p> <ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi oraz w leczeniu adjuwantowym.
Belgia	<p>Belgian Health Care Knowledge Centre</p> <p>BHCKC 2010</p>	<p>Rekomendacja dotyczy postępowania w raku piersi</p> <p>Leczenie systemowe</p> <ul style="list-style-type: none"> W kobiet w okresie premenopauzalnym ze statusem HER(+) lub nieznanym i przerzutowym rakiem piersi, zaleca się supresję jajników przy użyciu tamoksyfenu – I linia leczenia; W kobiet w okresie postmenopauzalnym ze statusem HER(+) lub nieznanym i przerzutowym rakiem piersi zaleca się w I linii leczenia stosowanie inhibitorów aromatazy III generacji (anastrozol, letrozol, eksemestan) lub tamoksyfenu. Wybór odpowiedniego leku powinien uwzględniać otrzymaną hormonoterapię adjuwantową. Jako leczenie II-liniowe zaleca się inhibitory aromatazy III generacji lub fulwestrant. Należy rozważyć możliwość stosowania fulwestrantu jako terapii alternatywnej do inhibitorów aromatazy III generacji w przypadku przerzutowego raka piersi u kobiet w okresie postmenopauzalnym z ER+ i/lub PgR+ rakiem piersi, nawracającym po wcześniejszej terapii adjuwantowej tamoksyfenem lub progresji choroby po wcześniejszej terapii tamoksyfenem zaawansowanej choroby. <p>Chemioterapia dla osób z przerzutowym rakiem piersi jest wskazana w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> Guzów hormonoopornych lub o statusie HR; Szybko postępującej choroby lub choroby symptomatycznej; Choroby zagrażającej życiu; <p>Wybór pomiędzy polichemioterapią i ciągłą monoterapią powinien opierać się na przesłankach prognostycznych, stanie sprawności, potrzebie szybkiej kontroli objawów i profilu toksyczności mając na celu optymalizację jakości i długości życia.</p> <ul style="list-style-type: none"> Schemat oparty na antracyklinach i/lub taksanach jest preferowany w leczeniu I-liniowym, które jest zależne od otrzymanej chemioterapii adjuwantowej i czasu wolnego od objawów choroby; U pacjentów z chorobą oporną/nieodpowiadającą na leczenie antracyklinami i nieleczonych wcześniej taksanami należy rozważyć dalszą chemioterapię opartą na taksanach (w monoterapii lub terapii skojarzonej: taksany+gemcytabina/lapecytabina) biorąc pod uwagę jakość życia i toksyczność. <p>Leczenie biologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab z/bez chemioterapii opartej na antracyklinach lub hormonoterapii jest leczeniem z wyboru u pacjentów z HER2(+) przerzutowym rakiem piersi z wyjątkiem obecności przeciwwskazań kardiologicznych dla użycia trastuzumabu. <p>Leczenie przerzutów do kości</p> <ul style="list-style-type: none"> Bisfosfoniany powinny być stosowane rutynowo w połączeniu z inną terapią systemową u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi z wieloma lub symptomatycznymi litymi przerzutami w kościach; U pacjentów z bólem kości lub w przypadku leczenia przerzutów do kości leczeniem z wyboru jest radioterapia. <p>Leczenie miejscowych nawrotów</p> <ul style="list-style-type: none"> Miejscowe nawroty w ścianie klatki piersiowej powinny być leczone chirurgicznie oraz radioterapią adjuwantową, wtedy, kiedy jest to możliwe; Miejscowe nawroty po leczeniu oszczędzającym powinny być leczone za pomocą mastektomii; Leczenie systemowe w przypadku miejscowych nawrotów poddanych całkowitemu usunięciu chirurgicznemu powinno być podjęte w zespole

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
Belgia	<p>Belgian Health Care Knowledge Centre</p> <p>BHCKC 2013</p>	<p>multidyscyplinarnym.</p> <p><u>Uogólniony rak piersi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie uogólnionego raka piersi powinno być omówione w zespole multidyscyplinarnym po każdorazowym uwzględnieniu preferencji pacjenta (opinia eksperta), hormonoterapia w leczeniu zaawansowanego raka piersi jest rekomendowana w przypadku oporności na leczenie hormonalne jak guzów z receptorami hormonalnymi, gwałtownie postępującej choroby lub objawów choroby, choroby zagrażającej życiu, wybór polichemioterapii bądź sekwencyjnej monochemioterapii powinien być uzależniony od rokowania, stopnia zaawansowania, potrzeby szybkiej kontroli objawów i profilu toksyczności z nadrzędnym celem jakim jest poprawa jakości i długości życia (opinia eksperta), schematy oparte na antracyklinach i/lub taksanach są preferowaną opcją terapeutyczną w leczeniu I linii (dowód 1A), w przypadku pacjentów opornych na leczenie antracyklinami, którzy odpowiadają na terapię taksanami i rozważa się dalszą terapię, powinni być leczeni schematami zawierającymi w swoim składzie taksany (taksany w monoterapii lub w skojarzeniu z gemcytabiną lub kapecytabiną) z uwzględnieniem jakości życia, toksyczności, charakteru choroby i łatwości podania (dowód 1A) , trastuzumab z lub bez schematów chemioterapii niezawierających w swoim składzie antracyklin lub terapią hormonalną jest terapią z wyboru dla HER2(+) uogólnionego raka piersi z wyjątkiem sytuacji, w których istnieją przeciwwskazania kardiologiczne (dowód 1A), dodatek bewacyzumabu do systemowej chemioterapii nie może być rekomendowany ani w I ani w II linii leczenia (słaba rekomendacja), w przypadku przerzutów do kości rekomenduje się włączenie do terapii bisfosfonianów z lub bez terapii systemowej (dowód 1A), radioterapia jest postępowaniem z wyboru w przypadku bolesnych lub groźnych przerzutów do kości (dowód 1A), w przypadku przerzutów do mózgu rekomenduje się leczenie operacyjne, gdy to możliwe lub radioterapię mózgu (dowód 2C) <p><u>Miejscowo zaawansowany rak piersi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dla pacjentów z rakiem piersi w stadium I-III rekomenduje się standardowe schematy zawierające w swoim składzie antracykliny z lub bez taksanów (dowód 1A), w leczeniu pacjentów z rakiem piersi HER2(+), którzy otrzymują trastuzumab rekomenduje się aby kolejny schemat antracyklin i taksanów był zredukowany w kontekście całkowitej dawki antracyklin, celem zredukowania kardiotoxyczności (opinia eksperta), kobiety otrzymujące adjuwantowe schematy antracyklin i taksanów powinny być ściśle monitorowane pod kątem gorączki neutropenicznej, nie rekomenduje się wysokich dawek chemioterapii w połączeniu z przeszczepem komórek macierzystych (dowód 1A), jednoroczny kurs trastuzumabu jest rekomendowany w przypadku leczenia pacjentek z rakiem piersi HER2(+) z zajętymi węzłami chłonnymi lub bez zajętych węzłów chłonnych o złym rokowaniu (wielkość guza powyżej 1 cm), które otrzymały chemioterapię, frakcją wyrzutową lewej komory równą lub większą niż 55% lub bez kardiologicznych czynników ryzyka (silna rekomendacja), trastuzumab może być podawany w skojarzeniu z taksanami i antracyklinami lub schematami niezawierającymi antracyklin (słaba rekomendacja), u pacjentów leczonych trastuzumabem powinno się monitorować funkcje serca (np. co 3 miesiące) podczas leczenia i w okresie obserwacji (silna rekomendacja), korzyści i ryzyko każdego leczenia powinny być przedyskutowane z pacjentem (silna rekomendacja)
Amerykańskie	<p>National Comprehensive Cancer Network</p> <p>NCCN 2013</p>	<p>Leczenie raka piersi obejmuje: leczenie chirurgiczne zmian regionalnych, radioterapię (lub łącznie), leczenie systemowe obejmujące chemioterapię, hormonoterapię i terapie biologiczne (także ich kombinacje). Rak piersi u mężczyzn powinien być leczony analogicznie jak w przypadku raka piersi u kobiet w okresie postmenopauzalnym, z wyjątkiem użycia inhibitorów aromatazy (nieefektywne bez jednoczesnej supresji steroidogenezy w jądrach).</p> <p>Nawrotowy lub uogólniony rak piersi HER2 (+) - I linia leczenia</p> <p>Rekomenduje się wyodrębnienie pacjentów ze statusem HER(+) – celem prowadzenia terapii celowanej.</p> <p>Rekomenduje się użycie w I linii leczenia schematów:</p>

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab+pertuzumab+docetaksel (1; preferowany); • trastuzumab+pertuzumab+paklitaksel (2A; mniej preferowany); <p>Inne opcje leczenia I-liniowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami lub w monoterapii <ul style="list-style-type: none"> ○trastuzumab + karboplatyna; ○trastuzumab + docetaksel; ○trastuzumab + winorelbina; ○trastuzumab + paklitaksel; ○trastuzumab + kapecytabina. <p>Dla osób ze statusem HER(+) leczonych wcześniej trastuzumabem rekomenduje się stosowanie T-DM1 (silna rekomendacja) lub kontynuowanie terapii trastuzumabem (słabsza rekomendacja).</p> <p>Inne opcje terapeutyczne stanowią:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pertuzumab+trastuzumab+winorelbina/taksany (dla pacjentów leczonych wcześniej trastuzumabem, którzy w czasie terapii doświadczyli progresji choroby); • kapecytabina+lapatyn b (dla pacjentów leczonych wcześniej trastuzumabem, którzy w czasie terapii doświadczyli progresji choroby); <p>Nie rekomenduje się dodania do schematu chemioterapii trastuzumabu i lapatyn bu</p> <p>U chorych z rakiem piersi HER2(+), ER(+)/PgR(+) nawrotowym, uogólnionym lub IV stopnia gdy nie stosowano wcześniej hormonoterapii przez rok:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chore przed menopauzą – ablacja lub supresja jajników + hormonoterapia lub selektywne modulatory receptora estrogenowego; • chore po menopauzie – inhibitory aromatazy lub selektywne modulatory receptora estrogenowego lub zmniejszenie liczby receptorów estrogenowych; • chore z przerzutami w obrębie jamy brzusznej – chemioterapia.
Kanada	Alberta Health Services AHS 2009	<p>Rekomendacja dotyczy zastosowania taksanów w leczeniu przerzutowego raka piersi.</p> <p>Chore z uogólnionym rakiem piersi, HER2(+):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab co tydzień+ taksan co 3 tygodnie (docetaksel lub paklitaksel); • Trastuzumab + antracykliny.
Kanada	Cancer Care Ontario CCO 2008	<p>Rekomendacja dotyczy zastosowania fulwestrantu w terapii systemowej w lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym raku piersi u kobiet w okresie postmenopauzalnym</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych bez wcześniejszej terapii cytotoksykami lub hormonoterapii i bez wcześniejszej terapii adjuwantowej (w ciągu ostatniego roku) w zaawansowanym stadium choroby nie rekomenduje się fulwestrantu jako terapii alternatywnej dla tamoksyfenu w I linii leczenia; • U Pacjentów z remisją lub progresją choroby po wcześniejszej hormonoterapii adjuwantowej tamoksyfenem można rozważyć podanie fulwestrantu jako terapii alternatywnej do anastrozolu w lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym raku piersi ER+/PgR+ u kobiet w okresie postmenopauzalnym; • Podanie fulwestrantu należy rozważyć jako terapię alternatywną dla eksemestanu w lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym raku piersi ER+/PgR+ u kobiet w okresie postmenopauzalnym w okresie remisji po wcześniejszej terapii adjuwantowej niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (w ciągu ostatnich 6 miesięcy) lub w okresie progresji po wcześniejszej terapii niesteroidowymi inhibitorami aromatazy w zaawansowanym stadium choroby; <p>Rekomendowana dawka fulwestrantu w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi wynosi 250 mg/mies. i.m.</p>
Kanada	Cancer Care Ontario CCO 2009	<p>Rekomendacja dotyczy zastosowania bewacyzumabu w przerzutowym raku piersi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dla kobiet z przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym rakiem piersi otrzymujących chemioterapię opartą na taksanach jako I linię leczenia dodanie bewacyzumabu wydłuża PFS; • Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii nie jest rekomendowane dla osób z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących II i kolejne linie leczenia.

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
Kanada	Cancer Care Ontario CCO 2010	Trastuzumab powinien być podawany przez jeden rok wszystkim pacjentom z HER2(+) rakiem piersi z zajęтыми węzłami chłonnymi lub z niezajętymi węzłami chłonnymi, z guzem większym niż 1 cm i pierwotnym rakiem piersi, które otrzymują lub otrzymały (neo)adjuwantową chemioterapię. Trastuzumab powinien być podawany po chemioterapii.
Australia	National Health and Medical Research Council NHMRC 2001	<p>Miejscowo zaawansowany rak piersi</p> <p>Najlepsze perspektywy dla pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem piersi w stadium III daje leczenie chirurgiczne, radioterapia i terapia systemowa. Powinno zapewnić się leczenie w multidyscyplinarnym zespole specjalistów. Program leczenia może zawierać: chemioterapię (leczenie neoadjuwantowe), terapia miejscowa (leczenie chirurgiczne lub radioterapia), kolejna chemioterapia, opcjonalnie dalsza terapia miejscowa (w zależności od tego czy zastosowano ją wcześniej), terapia hormonalna.</p> <p>Chemioterapia: Mimo braku dowodów na wyższość jednego schematu leczenia na innymi, powszechną praktyką jest stosowanie schematów zawierających w swoim składzie antrakcyliny. Powinno unikać się jednoczesowego stosowania radioterapii i antracyklin.</p> <p>Wznowa miejscowa U pacjentów bez ekspresji receptorów steroidowych rekomenduje się włączenie do leczenia chemioterapii (5-fluorouracyl, adriblastyna, cyklofosfamid i BCG) oraz ponowną terapię schematem zastosowanym w leczeniu adjuwantowym (CMF – cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl).</p> <p>Uogólniony rak piersi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia jest rekomendowana zamiast terapii hormonalnej w przypadku szybko postępującej choroby z zajęciem narządów trzewnych (np. wątroba, mózg, płuca) (poziom IV), • udowodniono, że skojarzona chemioterapia przynosi większe korzyści związane z przeżyciem niż monoterapia (poziom I) – na podstawie badań nieuwzględniających zastosowania nowszych leków w monoterapii takich jak taksany, winorelbina czy kapecytabina, • nie rekomenduje się stosowania wysokich dawek chemioterapii wraz z przeszczepem komórek macierzystych w zaawansowanym raku piersi (poziom II), • w randomizowanych badaniach klinicznych nie wykazano korzyści względem przeżycia w porównaniu schematów zawierających i niezawierających w swoim składzie antracykliny (poziom I), • dowody nie przemawiają za dodatkiem chemioterapii do leczenia hormonalnego (poziom I), • standardowe schematy chemioterapii stanowią: ACT (doksorubicyna, cyklofosfamid, CMF(P) (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl, ew. prednizon), taksany (paklitaksel, docetaksel), wire binę, kapecytabinę
Australia	National Breast and Ovarian Cancer Centre NBOCC 2007	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub zapalnym rakiem piersi można podać trastuzumab z chemioterapią przedoperacyjną (poziom III), • leczenie trastuzumabem po chemioterapii neoadjuwantowej i leczeniu operacyjnym może być zastosowane u pacjentów z guzem wielkości 2-5 cm (poziom II), • w przypadku HER2(+) uogólnionego raka piersi terapia trastuzumabem w skojarzeniu z docetakselem i paklitakselem jest rekomendowane jako pierwsza linia leczenia, gdy wskazana jest chemioterapia (poziom II), • ze względu na ryzyko wstąpienia kardi toksyczności stosowanie trastuzumabu z antracyklinami nie jest rekomendowane (poziom II), • trastuzumab może być stosowany wraz z innymi monoterapiami gdy nie jest wskazane zastosowanie tasanów (poziom III), • trastuzumab może być stosowany w monoterapii, gdy nie jest właściwe zastosowanie go w terapii skojarzonej (poziom II)
Australia	National Breast and	Rekomendacja dotyczy chemioterapii w zaawansowanym raku piersi.

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	Ovarian Cancer Centre NBOCC 2010	<p>Wybór terapii powinien być dopasowany indywidualnie do pacjenta, jego preferencji, możliwych korzyści i skutków ubocznych. Chemioterapia skojarzona powinna być rozważona u kobiet, które wcześniej nie były leczone za pomocą chemioterapii, z szybko postępującą chorobą i bez (lub z nieistotnymi pod względem terapii) chorób współistniejących. Ciągła monochemioterapia powinna być rozważona u kobiet z ograniczoną lub słabo rozwiniętą chorobą, wcześniej poddanych chemioterapii, ze współistniejącymi znaczącymi chorobami. U kobiet z wisceralną chorobą HR(+) bardziej zaleca się początkową chemioterapię niż hormonoterapię.</p> <p>Taksany w monoterapii są alternatywą dla antracyklin w I linii leczenia kobiet z zaawansowanym rakiem piersi.</p> <p>Terapia skojarzona z taksanami powinna być rozważona u kobiet z szybko postępującą chorobą, angażującą jamę brzuszną i z ograniczoną wcześniejszą chemioterapią.</p> <ul style="list-style-type: none">• Paklitaksel w dawce 80 mg/m² /tydz. z 1 tyg. przerwy w przyjmowaniu po 4-8 tygodniach lub 175 mg/m² /3 tyg.• Docetaksel w dawce 75-100 mg/m² /3 tyg.• Paklitaksel związany z albuminami jako alternatywa dla paklitakselu przyjmowanego co 3 tyg. <p>Antymetabolity:</p> <ul style="list-style-type: none">• Kapecytabina w monoterapii jako I linia chemioterapii – dla kobiet, u których bardziej intensywne chemioterapia nie jest pożądana. <p>Antymetabolity i taksany:</p> <ul style="list-style-type: none">• Kapecytabina+docetaksel: u kobiet z szybko postępującą chorobą, angażującą jamę brzuszną i z ograniczoną wcześniejszą chemioterapią i dobrym stanem ogólnym;• Gemcytabina i paklitaksel: wskazanie jak wyżej; <p>Terapie celowane:</p> <ul style="list-style-type: none">• Trastuzumab: rekomendowany dla kobiet z zaawansowanym rakiem piersi HER2(+);• Bewacyzumab w I linii terapii przerzutowego raka piersi: rutynowe dodanie bewacyzumabu do chemioterapii nie jest rekomendowane ze względu na niekorzystny profil korzyści do skutków ubocznych;• Lapatinib po progresji choroby po trastuzumabie: terapia skojarzona lapatinibu i kapecytabiny jest rekomendowana dla osób z progresją choroby po terapii antracyklinami, taksanami lub trastuzumabem.

2.2.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla schematu [redacted] w populacji z nieoperacyjnym (miejscowo zaawansowanym, ze wznową miejscową) lub uogólnionym rakiem piersi, u której występuje nadekspresja receptorowego białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 oraz u której nie stosowano w przeszłości leczenia systemowego – chemioterapii z powodu uogólnionego raka piersi w analizach wnioskodawcy wskazano [redacted] schematów leczenia. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[redacted]	[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (m.in. PUO 2011) • stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce • finansowane w Polsce ze środków publicznych
[redacted]	[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (m.in. PUO 2011, NICE 2002) • stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce • finansowane w Polsce ze środków publicznych
[redacted]	[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (m.in. PUO 2011, NICE 2002) • stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce • finansowane w Polsce ze środków publicznych
[redacted]	[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (PUO 2011) • stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce • finansowane w Polsce ze środków publicznych
[redacted]	[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (m.in. PUO 2011) • stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce • finansowane w Polsce ze środków publicznych

2.3. Przeglądy systematyczne

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono [redacted] przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia: [redacted]

Tabela 15. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną pertuzumabu w leczeniu zaawansowanego raka piersi

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted] [redacted] • [redacted] • [redacted] • [redacted] • [redacted]

Przegląd systematyczny [redacted] przedstawiony w analizie klinicznej wnioskodawcy obejmował badania dotyczące zastosowania pertuzumabu w różnych schematach – zdecydowano, że jest on najbardziej adekwatny i postanowiono włączyć go do niniejszej analizy weryfikacyjnej Agencji.

Zdecydowano o nieprzedstawianiu w AWA następujących przeglądów wskazanych w analizie klinicznej wnioskodawcy z następujących powodów:

- [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
-
- [redacted]
 - [redacted]
-
- [redacted]
 - [redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analicy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo pertuzumabu w leczeniu zaawansowanego raka piersi, w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych do 2013 r. w języku polskim lub angielskim, w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, PubMed (słowa kluczowe dotyczące interwencji i populacji połączono operatorami Boole'a). Nie odnaleziono innych publikacji niż te, zamieszczone w analizie klinicznej Wnioskodawcy.

2.4. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

2.4.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

2.4.1.1. Strategia wyszukiwania

Zgodnie z metodyką analizy klinicznej wnioskodawcy, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Embase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

W celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health i Current Controlled Trials Register oraz doniesień konferencyjnych na stronach American Society of Clinical Oncology (ASCO) i European Society for Medical Oncology (ESMO). W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa pertuzumabu przeszukano publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. European Medicines Agency), FDA (ang. Food and Drug Administration) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB). Przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

W ocenie analityków Agencji zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę jest zgodny z wytycznymi AOTM i adekwatny do przedmiotu analizy. Nie pominięto istotnego zasobu informacji na temat badań w dziedzinie onkologii, łącznie z danymi publikowanymi przez ESMO, ASCO oraz odniesieniami bibliograficznymi.

W strategii wyszukiwania wnioskodawcy nie stwierdzono błędów skutkujących poważnym ryzykiem pominięcia w przeglądzie badań spełniających kryteria włączenia. Strategię wyszukiwania wnioskodawcy uznano za wystarczająco czułą biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych i przeszukane serwisy internetowe oraz zastosowane filtry. Zastosowane słowa kluczowe wraz z dyskryptorami i sposobem ich połączenia zapewniają czułość odpowiednią do identyfikacji wszystkich prawidłowo zindeksowanych rekordów bazy bibliograficznej. Nie wykryto błędów w procesie wyszukiwania lub niezgodności opisu z faktycznym przebiegiem wyszukiwania. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwie niezależnie pracujące osoby. Wyniki wyszukiwania wskazują na przestrzeganie kryteriów włączenia i wykluczenia. W celu kontroli poprawności selekcji przeprowadzono wyszukiwanie własne Agencji obejmujące ten sam zakres danych, co wyszukiwanie wnioskodawcy poszerzone o przedział czasu od daty złożenia wniosku do dnia 07.11.2013 r. Wyszukiwanie własne przeprowadzone przez Agencję potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie do dnia złożenia wniosku. Nie zidentyfikowano badań

bezasadnie pominiętych. Analitycy Agencji zidentyfikowali dwa badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego opublikowane w październiku 2013 r., czyli po dacie złożenia wniosku. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.4.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 17. Kryteria selekcji badań wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w I etapie prac

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	nieoperacyjny (miejscowo zaawansowany, wznowa miejscowa) lub uogólniony rak piersi HER2(+); chore, u których nie stosowano terapii anti-HER2 lub chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi	niezgodna z kryteriami włączenia, np. chore poddane wcześniejszej chemioterapii lub terapii anti-HER2 z powodu choroby rozsianej	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym, Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz kryteriami kwalifikacji do uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”
Interwencja	[REDACTED]	inna niż w kryteriach włączenia	Zgodna z wnioskiem i Charakterystyką Produktu Leczniczego Perjeta (pertuzumab), poprawnie nie ograniczono wyszukiwania do schematu monoterapii w sytuacji, gdy lek ma być stosowany w terapii skojarzonej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	nd	nd	nd
Punkty końcowe	nd	nd	nd
Typ badań	opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne	Poprawny
Inne kryteria	nd	nd	nd

Tabela 18. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w II etapie prac (wyszukiwanie badań pierwotnych oraz publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa – bazy główne)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	nieoperacyjny (miejscowo zaawansowany, wznowa miejscowa) lub uogólniony rak piersi HER2(+); chore, u których nie stosowano terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi	niezgodna z kryteriami włączenia, np. chore poddane wcześniejszej chemioterapii lub terapii anty-HER2 z powodu choroby rozsianej	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym, Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz kryteriami kwalifikacji do uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”
Interwencja	[redacted]	inna niż w kryteriach włączenia	Zgodna z wnioskiem i Charakterystyką Produktu Leczniczego Perjeta (pertuzumab), poprawnie nie ograniczono wyszukiwania do schematu monoterapii w sytuacji, gdy lek ma być stosowany w terapii skojarzonej
Komparatory	[redacted]	niezgodne z założonymi w Analizie problemu decyzyjnego, inny niż wymienione w kryteriach włączenia; dla badań jednoramiennych nie oceniano zgodności komparatora; w przypadku porównania z dowolnym komparatorem kryterium to nie będzie uwzględniane	Zgodne z aktualną praktyką kliniczną

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>[Redacted content]</p>		
Punkty końcowe	wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. czas przeżycia całkowitego, jakość życia i inne istotne dla danego problemu zdrowotnego oraz profil bezpieczeństwa	nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.	Poprawne
Typ badań	badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (dodatkowa ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, publikacje w formie	opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i niesystematyczne), opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, abstrakty i inne doniesienia konferencyjne dotyczące badań nieopublikowanych w postaci pełnego tekstu.	Poprawny

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	abstraktów i innych doniesień konferencyjnych, ale tylko takie, które dotyczyły badań spełniających kryteria włączenia do analizy opublikowanych w postaci pełnego tekstu.		
Inne kryteria	nd	nd	nd

Tabela 19. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w II etapie prac (wyszukiwanie badań pierwotnych oraz publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa – bazy dodatkowe i do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	nieoperacyjny (miejscowo zaawansowany, wznowa miejscowa) lub uogólniony rak piersi HER2(+); chore, u których nie stosowano terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi	niezgodna z kryteriami włączenia, np. chore na raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania;	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym, Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz kryteriami kwalifikacji do uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”
Interwencja		inna niż w kryteriach włączenia	Zgodna z wnioskiem i Charakterystyką Produktu Leczniczego Perjeta (pertuzumab), poprawnie nie ograniczono wyszukiwania do schematu monoterapii w sytuacji, gdy lek ma być stosowany w terapii skojarzonej
Komparatory	nd	nd	nd
Punkty końcowe	profil bezpieczeństwa	punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.	Poprawne
Typ badań	publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opracowania opublikowane w postaci pełnotekstowej	inne niż w kryteriach włączenia	Poprawny
Inne kryteria	nd	nd	nd

Tabela 20. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w III etapie prac ()

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	nieoperacyjny (miejscowo zaawansowany, wznowa miejscowa) lub uogólniony rak piersi HER2(+); chore, u których nie	niezgodna z kryteriami włączenia, np. chore z rakiem HER2(-)	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym, Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz kryteriami kwalifikacji do

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	stosowano terapii anti-HER2 lub chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi		uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”
Interwencja	[redacted]	inna niż w kryteriach włączenia	Bez uwag
Komparatory	[redacted]	inny niż w kryteriach włączenia	Bez uwag
Punkty końcowe	zgodne z punktami końcowymi ocenianymi w badaniu [redacted]	inne niż punkty końcowe oceniane w badaniu [redacted]	Bez uwag
Typ badań	badania pierwotne: badania randomizowane z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim; włączono również abstrakty	opracowania wtórne, badania nierandomizowane, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski	Poprawny
Inne kryteria	nd	nd	nd

Kryteria włączenia od analizy nie były nadmiernie zawężone w stosunku do przedmiotu wniosku.

2.4.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono [redacted] badanie z randomizacją, [redacted] ([redacted]) i [redacted] badanie [redacted] [redacted] [redacted]

Tabela 21. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			[Redacted]	

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe

Tabela 22. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy ()

Punkt końcowy	Definicja

2.4.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[redacted]
badanie randomizowane, [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
badanie randomizowane, [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

2.4.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. W weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków dochodzono do konsensusu z pomocą trzeciej osoby. W analizie wnioskodawcy przeanalizowano homogeniczność metodologiczną, kliniczną i statystyczną badań włączonych do przeglądu.

W celu weryfikacji możliwości porównania [redacted]

[redacted] oceniono homogeniczność badań:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Należy zauważyć, że wzięto pod uwagę dane z publikacji [REDACTED]

W analizie cech dychotomicznych obliczano iloraz szans (OR) oraz 95% przedział ufności. Bez względu na istotność statystyczną OR lub gdy nie było możliwości jego obliczenia - obliczano parametr RD. Gdy parametr RD był istotny obliczano NNT/NNH. W przypadku braku zdarzeń w grupie kontrolnej/badawczej obliczano iloraz szans metodą Peto (Peto OR). Do porównań parametrów ciągłych wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (MD) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono wyniki dla hazardu względnego (HR) gdy zostały one podane w badaniach.

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.4.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie (IS) wyróżniono pogrubioną czcionką.

PORÓWNANIE [REDACTED]

BADANIE [REDACTED]

Wyniki wstępnej analizy przedstawiono w publikacji [REDACTED], dodatkowe dane z dłuższego okresu obserwacji przedstawiono w publikacji [REDACTED]

Tabela 23. [redacted]
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W grupie chorych stosujących schemat [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Tabela 24. [redacted]
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Autorzy badania założyli, że [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

❖ [Redacted text]

Tabela 25. [Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

Tabela 26 [Redacted text]

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

PORÓWNANIE [redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 27. Wyniki porównania [redacted] dla [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 28. Wyniki porównania [REDACTED] dla [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

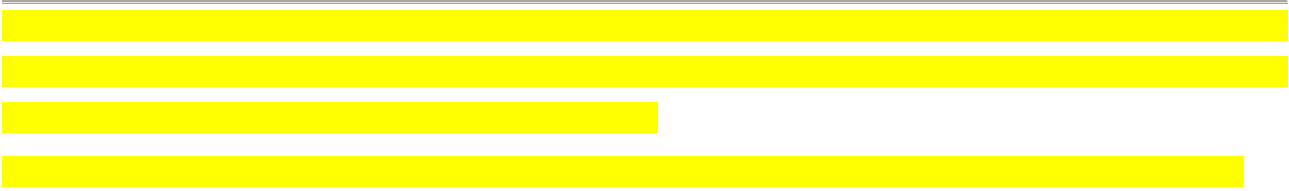
Tabela 30.

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]



2.4.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z

[Redacted]

Tabela 31.

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

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)

Brak informacji oraz komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Perjeta (pertuzumab) na stronach internetowych URPL.

European Medicines Agency (EMA)

Brak informacji oraz komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Perjeta (pertuzumab) na stronach internetowych EMA.

Food and Drug Administration (FDA)

Brak informacji oraz komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Perjeta (pertuzumab) na stronach internetowych FDA.

2.5. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w leczeniu skojarzonym z [Redacted] u chorych z nieoperacyjnym (miejscowo zaawansowanym, ze wznową

miejscową) lub uogólnionym rakiem piersi, u których występuje nadekspresja receptorowego białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 oraz u których nie stosowano w przeszłości leczenia systemowego – chemioterapii z powodu uogólnionego raka piersi w porównaniu do wybranych refundowanych technologii opcjonalnych: [redacted]

[redacted] W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz oraz przeglądów systematycznych czy analiz zbiorczych), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline, Embase, Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL) oraz innych.

Podmiot Odpowiedzialny przeprowadził [redacted]

[redacted] Nie odnaleziono badań na podstawie których możliwe byłoby dokonanie bezpośredniego porównania schematu [redacted] ze schematem złożonym z [redacted], schematem złożonym z [redacted] oraz [redacted]

W randomizowanym badaniu klinicznym [redacted] potwierdzono akceptowalny profil bezpieczeństwa pertuzumabu podawanego w skojarzeniu z [redacted]. Wykazano, że [redacted]

W randomizowanym badaniu [redacted] podobnie wykazano, że [redacted]

3. Ocena analizy ekonomicznej

3.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono.

3.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena ekonomiczna produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab) w skojarzeniu z [REDACTED], stosowanego w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+), finansowanego w ramach programu lekowego.

Technika analityczna

[REDACTED]

Porównywane interwencje

Komparatorami dla rozważanej interwencji [REDACTED]

[REDACTED]

były:

[REDACTED]

Perspektywa

[REDACTED]

Horyzont czasowy

[REDACTED]

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W analizie wrażliwości uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Koszty

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 32. Cena produktu leczniczego Perjeta®

	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa
Perjeta® 420 mg; 1 amp. à 14 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Urzędowa cena zbytu za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Perjeta® wyniesie: [REDACTED]

Cena hurtowa brutto produktu Perjeta®, [REDACTED]

Przy obliczaniu ceny hurtowej, przyjęto marżę hurtową wynoszącą 6%.

Model

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	tak	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	tak	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	tak	
Czy określono perspektywę analizy?	tak	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	tak	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	tak	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	tak	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	tak	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	tak	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	tak	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	tak	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	tak	

3.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna **spełnia zapisy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań**, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka

spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Ograniczenia AOTM

Brak uwag.

3.5. Wyniki analizy ekonomicznej

3.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania [redacted] vs [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 35. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla [redacted] vs [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 36. Zestawienie kosztów dla porównania [redacted] vs [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 37. Zestawienie kosztów dla porównania [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 38. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Porównanie [REDACTED] vs

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Porównanie [Redacted] vs [Redacted]

[Redacted text block]

3.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Porównanie [Redacted] vs [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by yellow bars.]

4. Ocena analizy wpływu na budżet

4.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego leczenia zaawansowanego raka piersi pertuzumabu (Perjeta®)* [Redacted] w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+).

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową analizy stanowią chorzy z nieoperacyjnym (miejscowo zaawansowanym, wznowa miejscowa) lub uogólnionym rakiem piersi HER2(+), którzy nie byli leczeni z powodu choroby rozsiaanej.

[Redacted]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne – NFZ oraz perspektywy połączonej (NFZ i pacjenta)

Horyzont czasowy

[Redacted]

Kluczowe założenia

W analizie uwzględniono dwa scenariusze: istniejący i nowy. Scenariusz „istniejący” obrazuje sytuację obecną, w której pertuzumab nie jest refundowany w ramach *Programu lekowego leczenia raka piersi*. W scenariuszu „nowym” analizowano sytuację, w której pertuzumab będzie finansowany z budżetu płatnika publicznego w ramach *Programu lekowego leczenia zaawansowanego raka piersi* u chorych na nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi, u których występuje nadekspresja receptorowego białka HER2. [Redacted]

[Redacted]

Jednocześnie przyjęto następujące założenia dotyczące sposobu leczenia preparatem Perjeta®

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

ZAŁOŻENIA DOTYCZĄCE POZOSTAŁYCH LEKÓW

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

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Brak

Ograniczenia według analityka AOTM

Brak wyjaśnienia jakie dodatkowe koszty brane były pod uwagę przy analizie [redacted].

W dokumencie jest jedynie mowa o tym, iż w analizie uwzględniono dodatkowe koszty ponoszone przez [redacted]

4.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?		
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Nie uzyskano danych z NFZ
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK ^o	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

4.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

4.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej wg Wnioskodawcy

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek*	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejącej)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	

* z uwzględnieniem czasu stosowania tj. 18,5 miesiąca

Tabela 43. Oszacowana liczba osób w Polsce ze wskazaniem podanym we wniosku wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Populacja
<p>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„Wskaźniki epidemiologiczne oraz kliniczne uwarunkowania (struktura zaawansowania, charakterystyka przebiegu nowotworu i współwystępowanie innych chorób oraz stosowanie trastuzumabu w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego większości chorych na HER2-dodatniego raka piersi) pozwalają ocenić wielkość populacji chorych, które mogłyby mieć wskazania do</p>

Ekspert	Populacja
	wnioskowanego leczenia na około 800 rocznie (oszacowanie własne). Wielkość populacji powinna mieć znaczenie dla konieczności określenia możliwości finansowania wobec kryteriów opłacalności."
<p>Prof. dr hab. n. med. Marek Zbigniew Wojtukiewicz</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. podlaskie)</p>	<p>„1. Pierwotne zachorowania w IV stopniu zaawansowania stanowią ok.10% wszystkich zachorowań co wynosi ok. 1700 pacjentek rocznie (dane według Krajowego Rejestru Nowotworów). Z tej grupy HER2-dodatnie raki piersi stanowią około 20%, czyli około 340 pacjentek rocznie.</p> <p>2. Nawrót po leczeniu radykalnym dotyczyć może ok. 15% z całej populacji, a zatem ok. 2250 pacjentek, z czego HER2-dodatnie chore stanowią około 20% ~ 450 chorych. Oczywiście, nie wszystkie chore będą mogły zostać zakwalifikowane do takiego programu leczenia z różnych przyczyn (stan ogólny, możliwe inne leczenie np. miejscowe, schorzenia towarzyszące, stan wydolności układu krążenia, itp.). Należy przy tym podkreślić, iż dane te są szacunkowe.””</p>

Tabela 44. [Redacted]

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

Tabela 45. [Redacted]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 46.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 47.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 48.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* wydatki są analogiczne w perspektywie wspólnej

Tabela 49. [Redacted]

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

Tabela 50. [Redacted]

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

Tabela 51.

Tabela 52.

Tabela 53.

Tabela 54.

Tabela 55.

4.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonano obliczeń własnych

4.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

[Redacted content]

[Redacted text block]

5. [Redacted text]

[Redacted text]

6. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 56. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów programu lekowego

Ekspert	Uwagi	Komentarz AOTM
<p>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Marek Zbigniew Wojtukiewicz</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. podlaskie)</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

[Redacted text block]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego we wskazaniu: zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- National Guideline Clearinghouse (korzystano ze słów kluczowych: *breast OR mammary AND cancer OR neoplasm OR carcinoma OR HER2-positive AND pertuzumab OR perjeta OR omnitarg*),
- Guidelines International Network (korzystano ze słów kluczowych jak wyżej),
- TRIP Database (korzystano ze słów kluczowych jak wyżej).

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: chorzy z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

Interwencja: pertuzumab

Komparator: nie ograniczono,

Punkty końcowe: nie ograniczono

Ze względu na ograniczenia czasowe nie uwzględniano opracowań, dla których nie były dostępne abstrakty. Przy wyszukiwaniu uwzględniono ograniczenie językowe - ze względu na ograniczone umiejętności językowe nie było możliwości przeprowadzenia przeszukiwań we wszystkich źródłach informacji wskazywanych w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych Agencji, jak również nie było możliwości włączenia opracowań opublikowanych w języku innym niż angielski i polski.

Dnia 15.11.2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących instytucji: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) oraz New Zealand Guidelines Group (NZGG).

Przeszukano także strony internetowe następujących organizacji zajmujących się ochroną zdrowia i towarzystw naukowych: Guidelines and Audit Implementation Network (GAIN), European Society for Medical Oncology (ESMO), Australia - HealthInsite (Australian Government initiative), The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), Institute for Rational Farmakotherapy (IRF), ECRI Insitute, Registered

Nurse's Association of Ontario (RNAO), East Lancashire Health Economy (NHS), Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Polskiej Unii Onkologii (PUO) oraz Italian National Institute of Health (ISS).

Przeszukano rejestry badań klinicznych: clinicalTrials.gov oraz controlled-trials.com. Odnaleziono 39 badań nad wykorzystaniem pertuzumabu w raku piersi:

- 6 zaplanowanych badań, do których nie rozpoczęła się jeszcze rekrutacja;
- 9 badań w toku;
- 3 badania zakończone, ale brak rezultatów;
- 2 badania zakończone z dostępnymi wynikami ;
- 1 badanie do którego ochotnicy zgłaszają się poprzez uprzednie zaproszenie;
- 1 badanie z dostępnymi wynikami (██████████);
- 17 badań z rekrutacją w toku.

Ostatecznie, do niniejszego opracowania włączono 2 opracowania dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w raku piersi z ekspresją receptorów hormonalnych.

8.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 59. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
The European Society for Medical Oncology ESMO 2012	Leczenie raka piersi	Wytyczne oparte na konsensusie panelu ekspertów oraz dowodach kategorii 2A (nie podano metodyki)	Terapia anti-HER2 (trastuzumab, lapatyn b) w skojarzeniu z chemioterapią, hormonoterapią lub osobno jest wskazana dla wszystkich pacjentów HER2(+), chyba że istnieją przeciwwskazania do prowadzenia takiej terapii. Dodanie pertuzumabu do trastuzumabu w I linii terapii dało w jednym badaniu obiecujące wyniki w jednym z badań klinicznych.
National Comprehensive Cancer Network NCCN 2013	Nawrotowy lub uogólniony rak piersi HER2 (+) - I linia leczenia	Nie podano	Rekomenduje się użycie w I linii leczenia schematów: <ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab+pertuzumab+docetaksel (1; preferowany); • trastuzumab+pertuzumab+paklitaksel (2A; mniej preferowany); Inne opcje terapeutyczne stanowią: <ul style="list-style-type: none"> • pertuzumab+trastuzumab+winorelbina/taksany (dla pacjentów leczonych wcześniej trastuzumabem, którzy w czasie terapii doświadczyli progresji choroby); • kapecytabina+lapatynib (dla pacjentów leczonych wcześniej trastuzumabem, którzy w czasie terapii doświadczyli progresji choroby); Nie rekomenduje się dodania do schematu chemioterapii trastuzumabu i lapatynibu

8.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;

- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence

odnaleziono jedną negatywną rekomendację SMC z 2013 r. opowiadającą się za nie finansowaniem leku Perjeta (pertuzumab) w połączeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów z uogólnionym lub lokalnie zaawansowanym nieresekcyjnym rakiem piersi HER2(+), którzy nie utrzymywali wcześniejszej terapii anti-HER lub chemioterapii z powodu choroby uogólnionej z powodu wysokiego kosztu za QALY oraz niepewności w oszacowaniu całkowitych kosztów terapii.

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 60. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące pertuzumabu w raku piersi - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Europa	The European Society for Medical Oncology ESMO 2012	+			
	Wielka Brytania (Szkocja)	National Comprehensive Cancer Network NCCN 2013	+			
Rekomendacje refundacyjne	Wielka Brytania (Szkocja)	Scottish Medicines Consortium SMC 2013			+	

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 61. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

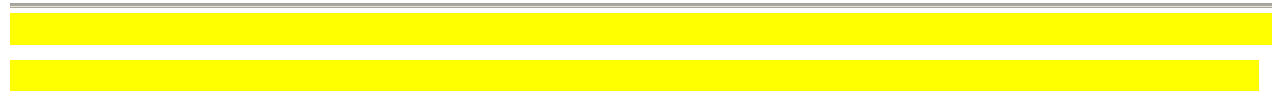
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



² na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do/>)

10. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 62. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) w leczeniu zaawansowanego raka piersi

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„Finansowanie pertuzumabu [...] jest uzasadnione, ponieważ wyniki badania III fazy [Baselga 2012 i Swain 2013] wykazały możliwość:</p> <ul style="list-style-type: none"> • znamiennego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego pod wpływem dodania pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu (mediana w grupie chorych leczonych z udziałem pertuzumabu nie została osiągnięta przy medianie w grupie chorych wynoszącej 37,6 miesiąca = zmniejszenie ryzyka zgonu o 34%) w całej populacji chorych uczestniczących w badaniu; • znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby pod wpływem dodania pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu o około 6 miesięcy (mediana – odpowiednio – 18,7 miesiąca i 12,4 miesiąca = zmniejszenie ryzyka progresji o 31%) w całej populacji chorych uczestniczących w badaniu; • znamiennego zwiększenia wskaźnika obiektywnych odpowiedzi pod wpływem dodania pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu o około 11% (wskaźniki – odpowiednio – 80,2% i 69,3%) w całej populacji chorych uczestniczących w badaniu. <p>Należy podkreślić, że wyniki analizy podgrup [badanie Swain] wykazały zasadnicze różnice pod względem wartości leczenia z udziałem pertuzumabu między chorymi z i bez obecności przerzutów w narządach trzewnych. W przypadku czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego znamienne zmniejszenie ryzyka dotyczyło jedynie pierwszej podgrupy (tzn. chore z przerzutami w trzewnych narządach) i wynosiło – odpowiednio – 37% i 43% (w podgrupie bez przerzutów trzewnych, czyli z przerzutami ograniczonymi jedynie do tkanek miękkich i kości, różnice nie były znamienne)”. Przyjmując, że nawroty miejscowe są zmianami w tkankach miękkich, należy wyłączyć w projekcie programu chore z wyłącznymi nawrotami miejscowymi.”</p>	<p>„Finansowanie pertuzumabu [...] nie jest uzasadnione, ponieważ wyniki [...] badania wykazały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • większą częstość niektórych działań niepożądanych wśród chorych otrzymujących pertuzumab (biegunka, zapalenie błon śluzowych, wysypka skórna, suchość skóry, gorączka neutropeniczna); • nieobecność znaczących statystycznie korzyści pod względem wskaźników czasu przeżycia w podgrupie chorych bez przerzutów w narządach trzewnych.” 	<p>„Finansowanie pertuzumabu [...] może być rozważane w ramach programu lekowego jedynie u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w stadium uogólnienia nowotworu (finansowanie leczenia chorych z wyłącznym nawrotem miejscowym – nie uzasadnione); • z przerzutami w narządach trzewnych; • bez przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym; • z obecnością innych – oprócz w.w. – czynników umieszczonych w kryteriach kwalifikacji (stan sprawności, mierzalność przynajmniej jednej zmiany, wydolność układu sercowo-naczyniowego i innych narządów).”
<p>Prof. dr hab. n. med. Marek Zbigniew Wojtukiewicz</p>	<p>„W ramach wielośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego fazy III CLEOPATRA poddano ocenie</p>	<p>„Nie znajduję.”</p>	<p>„HER2-dodatniego raka piersi charakteryzuje agresywny przebieg kliniczny oraz niekorzystne rokowanie ze</p>

<p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. podlaskie)</p>	<p>skuteczność i bezpieczeństwo stosowania programu terapii złożonego z pertuzumabu, trastuzumabu oraz docetakselu, w porównaniu do leczenia referencyjnego z użyciem trastuzumabu i docetakselu w grupie 808 chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi. Chore, które były kwalifikowane do tego badania, nie mogły być uprzednio poddawane chemioterapii z powodu choroby przerzutowej, były w stanie sprawności według skali ECOG 0 lub 1, miały adekwatną wydolność narządów, w tym wydolność serca potwierdzoną oceną frakcji wyrzutowej lewej komory (nie mniejszą niż 50% w badaniu echokardiograficznym lub scyntygrafii bramkowanej serca). Chore te mogły otrzymywać trastuzumab w trakcie leczenia uzupełniającego lub neoadiuwantowego, jednak terapia tym lekiem musiała zostać zakończona minimum 12 miesięcy przed rozpoznaniem choroby przerzutowej.</p> <p>Wyniki badania klinicznego III fazy CLEOPATRA wskazują na istotną statystycznie i znaczącą klinicznie poprawę wyników leczenia chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi wynikającą z dołączenia pertuzumabu do trastuzumabu z docetakselem. Mianowicie, w badaniu tym wykazano znamienne zmniejszenie względnego ryzyka zgonu chorych poddawanych terapii pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem, w porównaniu do leczenia trastuzumabem z docetakselem. Odsetki przeżyć 1-roczych, 2-letnich i 3-letnich wyniosły odpowiednio 94.4% vs 89%, 80.7% vs 69.4% i 65.8% vs 50.4% (HR-0.66; p=0.0008). W okresie 30-miesięcznej obserwacji mediana czasu całkowitego przeżycia w grupie chorych leczonych trastuzumabem z docetakselem wyniosła 37.6 miesiąca, podczas gdy mediana czasu całkowitego przeżycia chorych otrzymujących pertuzumab, trastuzumab i docetaksel nie została osiągnięta. Wskazuje to na znaczące klinicznie i znamienne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia chorych, wynikające z dołączenia pertuzumabu do standardowego programu terapii. Należy przy tym podkreślić, iż na tle dostępnych danych z piśmiennictwa, wyniki powyższe należy uznać za bardzo obiecujące.</p> <p>Ponadto, w badaniu CLEOPATRA wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem, w porównaniu do chorych otrzymujących trastuzumab z docetakselem (odpowiednio 18.5 vs 12.4 miesiąca, HR-0.62, p<0.001), a także istotną statystycznie poprawę odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 80.2% vs 69.3%, p=0.001).</p> <p>Na podkreślenie zasługuje fakt, iż dołączenie pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu wiąże się z nieznacznym</p>		<p>skróceniem czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby i czasu całkowitego przeżycia chorych. Wprowadzenie przed dekadą trastuzumabu do praktyki klinicznej wiązało się z istotną poprawą wyników leczenia chorych, zarówno na zaawansowanego, jak i wczesnego HER2-dodatniego raka piersi. Dzięki temu, w porównaniu do danych historycznych, rokowanie w tej grupie chorych uległo w ostatnich latach znaczącej poprawie. Pertuzumab jest innowacyjnym preparatem o mechanizmie działania odmiennym od trastuzumabu, którego wprowadzenie do terapii mogłoby umożliwić dalszą poprawę wyników leczenia w grupie chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi. Istotna poprawa wyników leczenia chorych z tej grupy, związana z dołączeniem pertuzumabu do programu leczenia, została udokumentowana w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy CLEOPATRA (patrz wyżej). Należy podkreślić, iż terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi jest obecnie rekomendowanym standardem terapii I linii w zaleceniach europejskich ESMO (European Society of Medical Oncology) oraz amerykańskich NCCN (National Comprehensive Cancer Network).</p> <p>W związku z powyższym uważam umożliwienie finansowania terapii pertuzumabem ze środków publicznych we wskazaniach podanych na początku formularza za w pełni zasadne.”</p>
--	---	--	---

	<p>wzrostem odsetka działań niepożądanych, związanych z prowadzonym leczeniem, co jednak należy uznać za zgodne z oczekiwaniami i akceptowalne klinicznie. W szczególności ryzyko kardiotoksyczności związane z prowadzonym leczeniem było porównywalne w obu ocenianych grupach chorych.</p> <p>Wyniki leczenia chorych w wieku podeszłym (≥ 65 vs < 65 roku życia) w aspekcie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i odsetka odpowiedzi na leczenie były porównywalne do chorych w młodszym wieku. W innych analizach badania CLEOPATRA stwierdzono, iż jakość życia chorych w obu badanych grupach była porównywalna, zaś dołączenie pertuzumabu do dwulekowego (trastuzumab+docetaksel) programu leczenia wiąże się z wydłużeniem czasu do nasilenia objawów i dolegliwości związanych z klinicznym przebiegiem raka piersi.</p> <p>Piśmiennictwo: Baselga J i wsp. N Engl J Med 2012, 366: 109-119. Swain Sm i wsp. Lancet Oncol 2013, 14: 461-471. Miles D i wsp. Breast Cancer Res Treat 2013, 142: 89-99. Cortes J i wsp. Ann Oncol 2013, 10: 2630-5.</p>		
--	--	--	--

*Komentarz AOTM

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.11.2013 r., znak MZ-PLA-460-16088-81/KKU/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab), w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z nieresekcyjną wznową miejscową raka piersi lub uogólnionym rakiem piersi”.

We wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej oceny pertuzumab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Według danych KRN w ostatnich latach w Polsce na raka piersi zachorowało około 14 500 kobiet (wskaźnik struktury ok. 22%; standaryzowany wsp. zachorowalności ok. 47/100 tys.).

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe: guz piersi wyczuwalny palpacyjnie (u ok. 75% chorych, najczęściej w obrębie górnego zewnętrznego kwadrantu), zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka, wyciągnięcie skóry lub brodawki, zmiany skórne w brodawce wokół niej, wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty), zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objawy „skórki pomarańczy”), poszerzenie żył skóry sutka, owrzodzenie skóry sutka, powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

Zgodnie z wytycznymi postępowania terapeutycznego w nowotworach złośliwych (PUO 2011), w przypadku leczenia zaawansowanego raka piersi u chorych z nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 należy w pierwszej kolejności rozważyć kojarzenie chemioterapii lub hormonoterapii z leczeniem anti-HER2 (ale nie rekomenduje się hormonoterapii w I linii w przypadku raków niewykazującym ekspresji receptorów steroidowych).

Alternatywne technologie medyczne

[Redacted content]

[Redacted text block]

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by yellow bars.]

vs

Bezpieczeństwo stosowania

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [redacted]
[redacted]
[redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

- „ [redacted] ” – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. Maciej Krzakowski;
- [redacted]
[redacted]
[redacted] i. Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. Marek Zbigniew Wojtukiewicz
- [redacted]
[redacted] Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. Marek Zbigniew Wojtukiewicz

- [redacted]
[redacted]
[redacted] Konsultant Wojewódzki
w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. Marek Zbigniew Wojtukiewicz
 - [redacted]
[redacted]
[redacted] Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr
hab. n. med. Marek Zbigniew Wojtukiewicz
- [redacted]
[redacted]
[redacted]
- [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje kliniczne (ESMO 2012 i NCCN 2013) dotyczące stosowania pertuzumabu w I linii leczenia nawrotowego lub uogólnionego rak piersi HER2 (+) oraz jedną negatywną rekomendację finansową SMC z 2013 r. (z powodu wysokiego kosztu za QALY oraz niepewności w oszacowaniu całkowitych kosztów terapii).

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Źródła

Piśmiennictwo

AHS 2009	Wytyczne Alberta Health Services (AHS) Clinical Practice Guideline BR-001 2009. Optimal use of taxanes in metastatic breast cancer, http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-br001-opt-use-taxanes.pdf
BHCKC 2010	Wytyczne Belgian Health Care Knowledge Centre, WILDIERS H., STORDEUR S., VLAYEN J., SCHOLTEN R., VAN DE WETERING F., BOURGAIN C., CARLY B., CHRISTIAENS M., COCQUYT V., LIFRANGE E., SCHOBENSJ-C., VAN GOETHEM M., VILLEIRS G., VAN LIMBERGEN E., NEVEN P.: BREAST CANCER IN WOMEN: DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP, KCE REPORT 143 – 3rd EDITION GOOD CLINICAL PRACTICE
BHCKC 2013	Wytyczne Belgian Health Care Knowledge Centre, CARDOSO F., STORDEUR S., VLAYEN J., BOURGAIN C., CARLY B., CHRISTIAENS M., COCQUYT V., LIFRANGE E., NEVEN P., SCALIET P., SCHOBENS P., VAN GOETHEM M., VILLEIRS G.: Scientific support of the College of Oncology: update of the national guidelines on breast cancer, KCE reports 143C
CCO 2008	Wytyczne Cancer Care Ontario: Fleming J., Madarnas Y., Franek J.: Breast Cancer Disease Site Group: Fulvestrant for systemic therapy of locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women: guideline recommendations. Toronto (ON): Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care, 2008
CCO 2009	Wytyczne Cancer Care Ontario: Dent R., Haynes AE, Enright K., Hamm C., Trudeau M., Eisen A.: The use of bevacizumab in metastatic breast cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario 2009
CCO 2010	Wytyczne Cancer Care Ontario: Trudeau M., Madarnas Y., McCreedy D., Pitchard KI, Messersmith H.: Breast Cancer Disease Site Group: The role of trastuzumab in adjuvant and neoadjuvant therapy in women with HER2/neu-overexpressing breast cancer: a clinical practice guideline. Toronto (ON): Cancer Care Ontario 2006
ChPL Perjeta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Perjeta
clinicalTrials.gov	Rejestr badan klinicznych
controlled-trials.com	Rejestr badan klinicznych
ESMO 2012	Cardoso F., Castiglione M., Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2009; 20 Suppl 4:15–18
EUROSTAT	EUROSTAT (http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do/) dostęp 15-11-2013 r.
EUSOMA 2012	Cardoso F., Loibl S., Pagani O., Graziottin A., Panizza P., Martincich L., Gentilini O., Peccatori F., Fourquet A., Delalogue S., Marotti L, Penault-Llorca F., Kotti-Kitromilidou A.M., Rodger A., Harbeck N.: The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer, European Journal of Cancer (2012) 48, 3355– 3377
FDA Perjeta	FDA Perjeta http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125409lbl.pdf (dostęp 15-11-2013 r.)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworowy Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie http://epid.coi.waw.pl/krn/
NBOCC 2007	Wytyczne National Breast and Ovarian Cancer Centre:: RECOMMENDATIONS FOR USE OF Trastuzumab (Herceptin®) for the treatment of HER2-positive breast cancer
NBOCC 2010	Wytyczne National Breast and Ovarian Cancer Centre: Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer
NCCN 2013	Wytyczne National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast cancer
NHMRC 2001	Wytyczne National Health and Medical Research Council: Clinical practice guidelines for the management of advanced breast cancer

NICE 2009	Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence: Advanced breast cancer: diagnosis and treatment
NICE 2010	Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence: Gemcitabine for the treatment of metastatic breast cancer
NICE 2011	Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence: Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of metastatic breast cancer
NICE 2012	Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence: Bevacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of metastatic breast cancer
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r., dostęp 15-11-2013
Projekt Programu Lekowego	Uzgodniony projekt Programu Lekowego: "Leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10: C50)".
PUO 2011	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A et al. Rak piersi. W: Jassem J, Krzakowski M (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom I. Onkologia w praktyce klinicznej, 2011 (7) suppl.B; 195-246.
RCR 2011	Wytyczne The Royal College of Radiologists, Coleman R.E., Bertelli G., Beaumont T., Kunkler I., Miles D., Simmonds P.D., Jones A.L., Smith I.E.: UK Guidance Document: Treatment of Metastatic Breast Cancer, Clinical Oncology xxx (2011) 1e8
Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 145/2013	Rekomendacja nr 145/2013 z dnia 21 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”
Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 26/2012	Rekomendacja nr 26/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie erybuliny w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby
Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 84/2013 z dnia 22.06.2013 r.	Rekomendacja nr 84/2013 z dnia 22 czerwca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)”
Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 88/2013	Rekomendacja nr 88/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Halaven (erybulina), 0,44 mg/ml, fiołka o pojemności 2 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)”
SIGN 2005	Wytyczne The Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of breast cancer in women
SMC 2013	Rekomendacja refundacyjna Scottish Medicine Consortium z 2013 r.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2013 z dnia 22 lipca 2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2013 z dnia 22 lipca 2013 w sprawie oceny leku Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598 we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)”
Stanowisko RK Nr 103/2011	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 103/2011 z dnia 5 grudnia 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku „Glandex®(exemestanum) we wskazaniu: rak piersi w II rzucie hormonoterapii”, jako świadczenia gwarantowanego
Stanowisko RK Nr 31/09/2009 z dnia 27.04.2009 r.	Stanowisko nr 31/09/2009 z dnia 27 kwietnia 2009 r. w sprawie finansowania lapatynibu (Tyverb®) w terapii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem
Stanowisko RP Nr 130/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2013 z dnia 22 lipca 2013 w sprawie oceny leku Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)”

Stanowisko RP Nr 138/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Halaven (erybulina) 0,44 mg/ml, fiołka o pojemności 2 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi (ICD-10 C50)”
Stanowisko RP Nr 221/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 221/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”
Stanowisko RP Nr 35/2012	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie erybuliny w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby”
Szczeklik 2012	Szczeklik A red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012. Wydaw. Medycyna Praktyczna 2012.
WHO 2006	World Health Organization, Guidelines for management of breast cancer, http://applications.emro.who.int/dsaf/dsa697.pdf

Korespondencja

1	Korespondencja z MZ z dnia 2013-11-04 r. znak: MZ-PLA-460-16088-81/KKU/13
2	Korespondencja z NFZ z dnia 14-11-2013 r. znak: AOTM-DS-4351-8(7)/2013
3	Korespondencja z Wnioskodawcą z dnia 12-11-2013 r. znak: AOTM-DS-4351-8(6)/2013
4	Korespondencja z Wnioskodawcą z dnia 19-11-2013 r.
5	Korespondencja z Wnioskodawcą z dnia 22-11-2013 r.
6	Korespondencja z Wnioskodawcą z dnia 25-11-2013 r. znak: AOTM-DS-4351-8(10)/2013
7	Korespondencja z Wnioskodawcą z dnia 29-11-2013 r.
8	Korespondencja z KK prof. dr hab. M. Krzakowskim z dnia 29-11-2013 r. znak L.dz.KK/073-322/2013
9	Korespondencja z KW prof. dr hab. n. med. M. Wojtukiewiczem z dnia 03-12-2013 r.

13. Załączniki

Zal. 1	Perjeta (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2 (+), Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 4 lipca 2013.
Zal. 2	Perjeta (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2 (+), Analiza kliniczna, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 1 lipca 2013 r.
Zal. 3	Perjeta (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2 (+), Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 4 lipca 2013 r.
Zal. 4	Perjeta (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2 (+), Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 4 lipca 2013 r.
Zal. 5	Perjeta (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2 (+), Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 4 lipca 2013 r.
Zal. 6	Strategie wyszukiwania

14. Spis tabel

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych (wskazanie: zaawansowany rak piersi)	14
Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi wg stopnia zaawansowania TNM.....	19
Tabela 3. Zestawienie definicji najczęściej stosowanych rodzajów leczenia nowotworów	20
Tabela 4. Schematy CTH stosowane w uzupełniającym leczeniu raka piersi (według PUO 2011)	22
Tabela 5. Leki hormonalne stosowane w zaawansowanym raku piersi (według PUO 2011)	24
Tabela 6. Schematy CTH stosowane w zaawansowanym raku piersi (według PUO 2011)	25
Tabela 7. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego	26
Tabela 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	26
Tabela 9. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	27
Tabela 10. Najważniejsze elementy zaakceptowanego przez MZ programu lekowego.....	27
Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: zaawansowany rak piersi z nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 w opinii ankietyowanych ekspertów klinicznych	33
Tabela 12. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu [na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.] data dostępu: 15-11-2013 r.....	35
Tabela 13. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowany rak piersi HER2(+)	54
Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.....	66
Tabela 15. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną pertuzumabu w leczeniu zaawansowanego raka piersi	67
.....	72
Tabela 17. Kryteria selekcji badań wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w I etapie prac	72
Tabela 18. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w II etapie prac (wyszukiwanie badań pierwotnych oraz publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa – bazy główne)	73
Tabela 19. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w II etapie prac (wyszukiwanie badań pierwotnych oraz publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa – bazy dodatkowe i do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa).....	75
Tabela 20. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w III etapie prac (.....)	75
Tabela 21. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	77
Tabela 22. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (.....).....	81
Tabela 23.	84
Tabela 24.	84
Tabela 25.	85
Tabela 26.	86
Tabela 27. Wyniki porównania dla	87
Tabela 28. Wyniki porównania dla	88
Tabela 29.	89
Tabela 30.	90
Tabela 31.	92
Tabela 32. Cena produktu leczniczego Perjeta®	95
Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej	98
Tabela 34. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania pertuzumabu+trastuzumabu+docetakselu vs	99

Tabela 35. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla pertuzumabu+trastuzumabu+docetakselu [redacted] vs [redacted]	99
Tabela 36. Zestawienie kosztów dla porównania pertuzumabu+trastuzumabu+docetakselu [redacted] vs [redacted]	99
Tabela 37. Zestawienie kosztów dla porównania pertuzumabu+trastuzumabu+docetakselu [redacted] [redacted]	100
Tabela 38. [redacted]	101
Tabela 39. [redacted]	103
Tabela 40. [redacted]	104
Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet	109
Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej wg Wnioskodawcy	110
Tabela 43. Oszacowana liczba osób w Polsce ze wskazaniem podanym we wniosku wg ekspertów klinicznych	110
Tabela 44. [redacted]	111
Tabela 45. [redacted]	111
Tabela 46. [redacted]	112
Tabela 47. [redacted]	112
Tabela 48. [redacted]	112
Tabela 49. [redacted]	113
Tabela 50. [redacted]	113
Tabela 51. [redacted]	114
Tabela 52. [redacted]	114
Tabela 53. [redacted]	114
Tabela 54. [redacted]	114
Tabela 55. [redacted]	114
Tabela 56. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów programu lekowego	116
[redacted]	117
[redacted]	118
Tabela 59. Rekomendacje kliniczne	119
Tabela 60. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące pertuzumabu w raku piersi - podsumowanie	120
Tabela 61. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA	120
Tabela 62. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) w leczeniu zaawansowanego raka piersi	123