



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leków Perjeta (pertuzumab)  
i Herceptin (trastuzumab)  
w ramach programu lekowego:  
„Przedoperacyjne leczenie raka piersi  
Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C50)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4351.27.2017

Data ukończenia: 08.09.2017 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) 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 i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **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. z 2016, poz.1764 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 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>Cp</b>	karboplatyna
<b>CTH</b>	chemioterapia
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DFS</b>	przeżycie bez wznowy choroby (z ang. Disease-Free Survival)
<b>Dox</b>	doksorubicyna
<b>Dx</b>	docetaksel
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EudraVigilanc</b>	European database of suspected adverse drug reaction report
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FEC</b>	5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid
<b>FISH</b>	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (z ang. Fluorescent In Situ Hybridization)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IHC</b>	immunohistochemia

<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LVEF</b>	frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. Left Ventricular Ejection Fraction)
<b>LVSD</b>	pogorszenie czynności skurczowej lewej komory serca (z ang. Left Ventricular Systolic Dysfunction)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NS</b>	nieistotny statystycznie
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>P</b>	pertuzumab
<b>p.p.</b>	punkt procentowy
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>pCR</b>	całkowita odpowiedź patologiczna (z ang. complete Patological Response)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. Progression-Free Survival)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>Px</b>	paklitaksel
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)

<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>T</b>	trastuzumab
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UPL</b>	Uzgodniony program lekowy
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	17
3.2. Problem zdrowotny .....	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	26
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	27
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>28</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	52
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	52

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	52
4.3.	Komentarz Agencji .....	57
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>58</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	58
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	59
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	65
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	65
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	65
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	72
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	73
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	74
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	75
5.4.	Komentarz Agencji .....	75
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>77</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	77
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	77
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	78
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	79
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	82
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	83
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	83
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	90
6.4.	Komentarz Agencji .....	90
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>92</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>94</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>95</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>97</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>98</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>104</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>106</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>107</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>112</b>
<b>16.</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>113</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 11.07.2017  
PLA.4600.289.9.2017.MB,  
PLA.4600.299.8.2017.MB,  
PLA.4600.296.8.2017.MB

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
    - Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiolka a 14 ml, 5902768001006,
    - Herceptin (trastuzumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. a 15 ml, 5909990855919,
    - Herceptin (trastuzumab), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5902768001037
  - Wnioskowane wskazanie:  
W ramach programu lekowego „Przedoperacyjne leczenie raka piersi Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C50)”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Perjeta 420mg: 11 200,00 PLN
  - Herceptin 600 mg: 6 750,00 PLN
  - Herceptin 150 mg: 2 480,00 PLN
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

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
- 

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration Limited,

6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City, AL7 1TW Wielka Brytania

---

Wnioskodawca

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39B, 02-672 Warszawa, Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.07.2017, znak PLA.4600.289.9.2017.MB, PLA.4600.299.8.2017.MB, PLA.4600.296.8.2017.MB (data wpływu do AOTMiT 12.07.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT 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. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiolka a 14 ml, 5902768001006,
- Herceptin (trastuzumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. a 15 ml, 5909990855919,
- Herceptin (trastuzumab), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5902768001037;

w ramach programu lekowego „Przedoperacyjne leczenie raka piersi Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C50)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 02.08.2017, znak OT.4351.27.2017.MR.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.08.2017 pismem z dnia 09.08.2017.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Perjeta stosowanego w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, ██████████, Kraków 2017.
- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Herceptin stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, ██████████, Kraków 2017.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Perjeta stosowanego w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, ██████████, Kraków 2017.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Herceptin stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, ██████████, Kraków 2017.
- Analiza ekonomiczna dla leku Perjeta stosowanego w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, ██████████, Kraków 2017.
- Analiza ekonomiczna dla leku Herceptin stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, ██████████, Kraków 2017.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Perjeta stosowanego w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego

lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, [REDACTED], Kraków 2017.

- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Herceptin stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, [REDACTED], Kraków 2017.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Perjeta stosowanego w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, [REDACTED], Kraków 2017.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Herceptin stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, [REDACTED], Kraków 2017.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Perjeta stosowanego w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, zgodnie z uwagami AOTMiT.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiołka a 14 ml, 5902768001006,</li> <li>Herceptin (trastuzumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. a 15 ml, 5909990855919,</li> <li>Herceptin (trastuzumab), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5902768001037.</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perjeta: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC13;</li> <li>Herceptin: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC03.</li> </ul>
<b>Substancja czynna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perjeta (pertuzumab)</li> <li>Herceptin (trastuzumab)</li> </ul>
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego „Przedoperacyjne leczenie raka piersi Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C50)”.
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perjeta 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. Zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu podawanego razem z produktem leczniczym Perjeta wynosi 8 mg/kg mc., podawana w formie wlewu dożylnego, po którym co 3 tygodnie podawana jest dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc.</li> <li>Herceptin 150 mg: Wczesne stadium raka piersi: W schemacie trzytygodniowym zalecana początkowa dawka nasycająca produktu Herceptin wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca produktu Herceptin powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po dawce nasycającej. W schemacie tygodniowym (początkowa dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg masy ciała, a następnie 2 mg/kg masy ciała co tydzień) w skojarzeniu z paklitaksemem po chemioterapii z użyciem dokсорubicyny i cyklofosfamidu.</li> <li>Herceptin 600 mg: Zalecaną stałą dawką leku Herceptin do podawania podskórnego jest 600 mg niezależnie od masy ciała pacjenta. Nie ma konieczności podawania dawki nasycającej. Dawkę należy podawać podskórną przez 2–5 minut co 3 tygodnie</li> </ul>
<b>Droga podania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perjeta: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Produkt leczniczy Perjeta podaje się we wlewie dożylnym. Produkt nie powinien być podawany we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.</li> <li>Herceptin 150 mg: proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Dawka nasycająca produktu Herceptin powinna być podawana w 90-minutowym wlewie dożylnym. Nie podawać we wstrzyknięciu lub bolusie.</li> <li>Herceptin 600 mg: roztwór do wstrzykiwań w fiołce. Dawkę 600 mg należy podawać wyłącznie w postaci wstrzyknięcia podskórnego trwającego 2–5 minut co trzy tygodnie.</li> </ul>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perjeta Produkt leczniczy Perjeta 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 produktu leczniczego Perjeta hamuje sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch głównych szlaków sygnałowych: kinazy aktywowanej mitogenami (MAP) i kinazy fosfoinozitolowej (PI3K). Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto produkt leczniczy Perjeta pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (ADCC). Chociaż produkt leczniczy Perjeta sam powoduje hamowanie proliferacji ludzkich komórek nowotworowych, stosowanie produktu Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem istotnie zwiększa</li> </ul>

	<p>aktywność przeciwnowotworową w modelach ksenoprzeszczepu z nadmierną ekspresją HER2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herceptin</li> </ul> <p>Trastuzumab wiąże się z dużym powinowactwem i specyficznością z subdomeną IV związaną z błoną w regionie zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2. Związanie trastuzumabu z receptorem HER2 hamuje niezależne od ligandu, przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu zewnątrzkomórkowej domeny jako mechanizmowi aktywacji HER2. W rezultacie trastuzumab hamuje proliferację komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2 co wykazano zarówno w badaniach in vitro jak i u zwierząt. Dodatkowo, trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). In vitro wykazano, że cytotoxyczność typu ADCC stymulowana trastuzumabem jest preferencyjnie wywierana na komórki guza wykazujące nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2.</p>
--	--

Źródło: ChPL Perjeta, ChPL Herceptyna 150 mg, ChPL Herceptyna 600 mg.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<p><b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perjeta</li> </ul> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 marca 2013 (urząd wydający pozwolenie: EMA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herceptyna 150 i 600 mg</li> </ul> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2000 (urząd wydający pozwolenie: EMA)</p>
<p><b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perjeta</li> </ul> <p><u>Rak piersi z przerzutami</u></p> <p>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.</p> <p><u>Leczenie neoadiuwantowe (przedoperacyjne) raka piersi</u></p> <p>Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadiuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herceptyna 150 i 600 mg</li> </ul> <p><u>Rak piersi z przerzutami</u></p> <p>Herceptin jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Upřednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i taksany, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia.</li> <li>- w skojarzeniu z paklitakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracyklina jest niewskazana.</li> <li>- w skojarzeniu z docetakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami.</li> <li>- w skojarzeniu z inhibitory aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem.</li> </ul> <p><u>Wczesne stadium raka piersi</u></p> <p>Produkt Herceptin jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z HER2—dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana) (patrz punkt 5.1.).</li> <li>- po chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem.</li> <li>- w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny.</li> <li>- w skojarzeniu z neoadiuwantową chemioterapią i następnie w terapii adiuwantowej opartej o Herceptin w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza &gt; 2 cm średnicy.</li> </ul> <p>Herceptin powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzutowym lub wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono, za pomocą odpowiednio walidowanych testów, w komórkach guza, albo nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herceptyna 150 mg</li> </ul> <p><u>Rak żołądka z przerzutami</u></p> <p>Herceptin w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia</p>

	<p>żołądkowo-przelykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej.</p> <p>Herceptin powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, u których stwierdzono w komórkach guza nadekspresję HER2, określaną jako IHC2+ i potwierdzoną wynikami SISH lub FISH lub przez wynik IHC3+. W diagnostyce guza powinny być zastosowane odpowiednie i zwalidowane metody oceny.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek Perjeta oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta oznaczającym konieczność dodatkowego monitorowania.

Źródło: ChPL Perjeta, ChPL Herceptyna 150 mg, ChPL Herceptyna 600 mg.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Perjeta we wnioskowanym wskazaniu (przedoperacyjne leczenie raka piersi) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Jednocześnie produkt leczniczy Perjeta był dwukrotnie poddany ocenie Agencji w zaawansowanym raku piersi:

- pierwsza ocena z 2013 roku, dotyczyła finansowania pertuzumabu we wskazaniu uogólnionego raka piersi lub nieresekcyjnej wznowy miejscowej;
- druga ocena z 2015 roku, dotyczyła finansowania pertuzumabu w zaawansowanym raku piersi.

W obu przypadkach oceniane świadczenie dotyczyło finansowania w ramach programu lekowego.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Oceniane świadczenie	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. (AOTMiT 262/2013)</b></p>	<p>Finansowanie w ramach program lekowego „Leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z nieresekcyjną wznową miejscową raka piersi lub uogólnionym rakiem piersi”.</p>	<p><b>Decyzja:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 amp. a 14 ml, kod EAN: 5902768001006 w ramach programu lekowego: leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C-50) we wskazaniu: leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z uogólnionym rakiem piersi i obecnością przerzutów w narządach trzewnych jedynie <b>pod warunkiem uzyskania obniżenia kosztu terapii substancją czynną do progu koszt-efektywności oraz obniżenia kosztu terapii łącznej do poziomu już finansowanych terapii wielolekowych w onkologii w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada nie akceptuje przedstawionego instrumentu dzielenia ryzyka.</b></p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Finansowanie pertuzumabu – stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem – u chorych na zaawansowanego raka z dodatnim stanem HER2 i wcześniej niepoddawanych chemioterapii lub/i leczeniu ukierunkowanemu molekularnie z powodu zaawansowanego nowotworu jest uzasadnione, ponieważ wyniki badania III fazy wykazały możliwość:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 kontrolnej wynoszącej 37,6 miesiąca = zmniejszenie ryzyka zgonu o 34%) w całej populacji chorych uczestniczących w badaniu;</li> <li>• znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby pod wpływem dodania pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu o około 6 miesięcy (mediany – odpowiednio – 18,7 miesiąca i 12,4 miesiąca = zmniejszenie ryzyka progresji o 31%) w całej populacji chorych uczestniczących w badaniu;</li> <li>• 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.</li> </ul> <p>Należy podkreślić, że wyniki analizy podgrup cytowanego badania (...) CLEOPATRA (...) 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 –</p>

Nr i data wydania	Oceniane świadczenie	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>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 zmodyfikować wskazanie refundacyjne (wyłączyć w projekcie programu chorych z wyłącznymi nawrotami miejscowymi oraz dodać obecność przerzutów w narządach trzewnych). Jednocześnie ze względu na bardzo wysokie koszty ocenianego produktu leczniczego oraz składowych terapii tyko znaczące obniżenie kosztów terapii poprzez niższą cenę efektywną, przejęcie części kosztów terapii przez producenta obydwu składowych terapii i zdefiniowania maksymalnych kosztów ponoszonych przez płatnika na finansowanie tych technologii lekowych (mieszany RSS) w ramach programu lekowego, osiągnięcie progu koszt - efektywności względem schematu z zastosowaniem herceptyny i docetakselu oraz zbliżenia kosztu terapii łącznej do poziomu już będących w refundacji terapii onkologicznych warunkuje finansowanie takiej terapii ze środków publicznych.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 178/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 178/2013)</b></p>	<p>Finansowanie w ramach programu lekowego „Leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z nieresekcyjną wznową miejscową raka piersi lub uogólnionym rakiem piersi”.</p>	<p><b>Decyzja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 amp. a 14 ml, kod EAN: 5902768001006.) pod warunkiem spełnienia określonych zastrzeżeń: wyłączenia z programu pacjentów z wyłącznymi nawrotami miejscowymi rozumianymi jako zmiany w tkankach miękkich; włączeniem do programu pacjentów z obecnością przerzutów w narządach trzewnych; oraz pod warunkiem obniżenia kosztu terapii substancji czynnej do uzyskania progu efektywności kosztowej oraz obniżenia kosztu terapii łącznej do poziomu już finansowanych terapii wielolekowych w onkologii w ramach odrębnej grupy limitowej</b></p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność pertuzumabu – stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem – u chorych na zaawansowanego raka piersi HER2- dodatniego i wcześniej niepoddawanych chemioterapii lub/i leczeniu ukierunkowanemu molekularnie z powodu zaawansowanego nowotworu. Zastosowanie schematu leczenia z pertuzumabem wiąże się ze znamionym wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego w analizie wstępnej, znamionym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz znamionym zwiększeniem wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Zastosowanie pertuzumabu w ocenianym wskazaniu jest także rekomendowane w międzynarodowych wytycznych towarzystw naukowych i organizacji związanych z ochroną zdrowia. (...)</p> <p>Prezes popiera stanowisko Rady Przejrzystości, iż warunkami finansowania terapii ze środków publicznych powinno być osiągnięcie efektywności kosztowej poprzez niższą cenę efektywną, przejęcie części kosztów terapii przez producenta obydwu składowych terapii i zdefiniowania maksymalnych kosztów ponoszonych przez płatnika na finansowanie tych technologii lekowych (mieszany RSS) w ramach programu lekowego oraz zbliżenia kosztu terapii łącznej do poziomu już będących w refundacji terapii onkologicznych.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 165/2015 z dnia 28 grudnia 2015 roku (AOTMiT 165/2015)</b></p>	<p>Finansowanie w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.</p>	<p><b>Decyzja: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab), 420 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 14 ml, kod EAN: 5902768001006, we wskazaniu: leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z uogólnionym rakiem piersi lub miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem jeśli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD10 C50)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny efektywnej produktu oraz zmiany przedstawionego, niewłaściwego w opinii Rady, instrumentu dzielenia ryzyka, tak aby zapewnić opisany w ustawie poziom efektywności kosztowej.</b></p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Wyniki opublikowanego w 2015 roku badania CLEOPATRA, obejmującego ponad 800 chorych na przerzutowego raka piersi z nadekspresją HER2 i wcześniej nie leczonych systemowo z powodu zaawansowanej choroby jednoznacznie wskazują na znamioną i dotychczas nie obserwowaną korzyść z dołączenia pertuzumabu do standardowego leczenia docetakselem z trastuzumabem. W badaniu wykazano bowiem, że dołączenie</p>

Nr i data wydania	Oceniane świadczenie	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>pertuzumabu pozwoliło na wydłużenie mediany czasu przeżycia o 16 miesięcy (56,5 vs 40,8 miesiąca, <math>p &lt; 0,001</math>), a mediany czasu wolnego od progresji o 6 miesięcy (18,7 vs 12,4 miesiąca). Względne ryzyko zgonu było mniejsze o 32% w grupie kobiet otrzymujących pertuzumab w porównaniu do kobiet otrzymujących trastuzumab i chemioterapię (<math>p=0,0002</math>)</p>
<p><b>Rekomendacja nr 104/2015 z dnia 30 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 104/2015)</b></p>	<p>Finansowanie w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.</p>	<p><b>Decyzja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) 420 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 14 ml w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność wnioskowanej terapii w odniesieniu do takich punktów końcowych jak przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji a terapia stanowiłaby wartościowe uzupełnienie dostępnych metod leczenia we wnioskowanym wskazaniu. <b>Jednakże koszty terapii pertuzumabem za uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka prawie 5-krotnie przewyższają próg opłacalności kosztowej, wskazując na wysoką kosztochłonność terapii.</b> Mediana przeżycia całkowitego wynosząca 56,5 miesiąca wskazuje, że pacjenci mogą być leczeni wnioskowaną technologią przez długi okres czasu. Przy uwzględnieniu wnioskowanej ceny leku, jego refundacja stanowić będzie znaczne obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, tym bardziej, że z roku na rok liczba pacjentów będzie się kumulować. Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje na wydatki z budżetu płatnika publicznego sięgające prawie 150 mln PLN w 4 roku analizy. Należy mieć na uwadze, iż podstawą wiarygodnej analizy wpływu na budżet jest oszacowanie liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w sytuacji jej finansowania w sposób jak najbardziej niepodważalny i przejrzysty. Tymczasem udział w rynku leku Perjeta oszacowano na podstawie danych sprzedażowych z innych krajów, które są rozbieżne (np. po 9 miesiącach Czechy 70%, Hiszpania – 22%). Niepewnym jest, czy sytuacja w Polsce odpowiadać będzie uśrednionej wartości wskazanych przez wnioskodawcę innych krajów europejskich. Ze względu na znaczny jednostkowy koszt terapii, mała zmiana w liczebności populacji może powodować relatywnie duże zmiany we wpływie na budżet płatnika publicznego</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perjeta 420mg: 11 200,00 PLN</li> <li>Herceptin 600 mg: 6 750,00 PLN</li> <li>Herceptin 150 mg: 2 480,00 PLN</li> </ul>
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa „1147.0, Pertuzumab”.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]

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

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	„Przedoperacyjne leczenie raka piersi Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C50)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi;</p> <p>2) nadekspresja HER2 w komórkach raka (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);</p> <p>3) wyjściowy (pierwotny) stopień zaawansowania: nowotwór w stadium wyjściowego zaawansowania III jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego ( w tym rak zapalny) lub wyjściowo średnica guza powyżej 20 mm w przypadku guza pierwotnie klinicznie operacyjnego kwalifikowanego wstępnie do leczenia przedoperacyjnego</p> <p>4) zamiar leczenia chirurgicznego o założeniu radykalnym polegającym na: a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych albo w biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii lub b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające).</p> <p>5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;</p> <p>6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek;</p> <p>7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz tj. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych);</p> <p>8) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;</p> <p>9) stan sprawności 0-1 wg WHO;</p> <p>10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie</p>
<b>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</b>	<p>1) rozpoznanie wyłącznie przedinwazyjnego raka piersi;</p> <p>2) pierwotne zaawansowanie w stopniu IV;</p> <p>3) pierwotne zaawansowanie kliniczne guza ≤ 2 cm przy braku przeciwwskazań wynikających z punktów 2.2.: 1 i 2</p> <p>4) niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA);</p> <p>5) niestabilność hemodynamiczna w przebiegu: a) choroby wieńcowej, b) zastawkowej wady serca, c) nadciśnienia tętniczego, d) innych sytuacji klinicznych (np. wieloletniej lub niekontrolowanej cukrzycy);</p> <p>6) frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO lub MUGA;</p> <p>7) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi;</p> <p>8) okres ciąży i karmienia piersią;</p> <p>9) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze;</p>



	10) stan sprawności 2-4 wg WHO; 11) współistnienie innych aktywnych nowotworów złośliwych (w tym raka drugiej piersi) z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji.
<b>Określenie czasu leczenia w programie:</b>	Leczenie skojarzone pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią powinno obejmować od 3 do 6 cykli leczenia a wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację. Po zabiegu operacyjnym powinno być kontynuowane leczenie monoterapią trastuzumabem tak aby łącznie z leczeniem przedoperacyjnym obejmowało ono 18 cykli lub rok aktywnej terapii.
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie:</b>	a) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO $\geq 3$ stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem cytostatykiem); b) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia; c) ciąża.

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy Wnioskodawcy odpowiadają zarówno wnioskowanej populacji, jak i wnioskowanej technologii lekowej. Uwagi do uzgodnionego programu lekowego zawarto w rozdz. 8. niniejszej AWA.

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją

Wnioskowane jest wprowadzenie następującego instrumentu dzielenia ryzyka:



## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

### Klasyfikacja

Zaawansowanie nowotworu, oceniane przez patologa w badaniu mikroskopowym, ustalane jest w oparciu o klasyfikację pTNM (pathological Tumor, Nodes, Metastases; PUO 2014). Szczegółowy opis klasyfikacji pTNM przedstawiono poniżej. W kolejnej tabeli przedstawiono stopnie zaawansowania klinicznego raka piersi odpowiadające tej klasyfikacji.

**Tabela 6. Klasyfikacja pTNM raka piersi (PUO 2014)**

Cecha	Stopień	Objawy
pT	TX	Nie ma możliwości oceny guza.
	T0	Brak obecności guza.
	Tis	Rak <i>in situ</i> : rak przewodowy (DCIS), rak zrazkowy (LCIS), rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi).

Cecha	Stopień	Objawy
	T1	Rak naciekający $\leq 20$ mm
	T1mi T1a T1b T1c	Rak naciekający $\leq 1$ mm Rak naciekający $> 1$ mm i $\leq 5$ mm Rak naciekający $> 5$ mm i $\leq 10$ mm Rak naciekający $> 10$ mm i $\leq 20$ mm
	T2	Rak naciekający $> 20$ mm i $\leq 50$ mm
	T3	Rak naciekający $> 50$ mm
	T4	Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ścianki klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne) (bez nacieku skóry właściwej)
	T4a T4b T4c T4d	Naciek ściany klatki piersiowej (bez nacieku mięśni piersiowych) Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego T4a + T4b Rak zapalny
	pN	NX
N0		Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N0(i-) N0(i+) N0(mol-) N0(mol+)		Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również immunopatologicznie) Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) $\leq 0,2$ mm lub $\leq 200$ komórek Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki molekularne) Wykryto molekularne cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i immunopatologicznym
N1		M kropperzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych
N1mi N1a N1b N1c		Mikroprzerzuty $> 0,2$ mm lub $> 200$ komórek w 1-3 węzłach chłonnych Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym co najmniej w jednym $> 2$ mm) Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB) N1a + N1b
N2		Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłach chłonnych
N2a N2b		Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym $> 2$ mm) Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
N3		Przerzuty w $\geq 10$ regionalnych węzłach chłonnych lub węzle nadobojczykowym lub $> 3$ pachowych i piersiowych wewnętrznych
N3a N3b N3c		Przerzuty w $\geq 10$ regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub podobojczykowym (III piętro dołu pachowego) Pachowe $> 3$ i piersiowe wewnętrzne Przerzut w węzle nadobojczykowym
pM	M0	Brak przerzutów
	M0(i+)	Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami molekularnymi we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych $\leq 0,2$ mm (lub $\leq 200$ komórek), przy braku innych objawów przerzutów
	M1	Obecne przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

Tabela 7. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (Krzemieniecki 2015)

Stopień zaawansowania		Klasyfikacja TNM		
		Guz (Tumor)	Węzły chłonne (Nodes)	Przerzuty (Metastases)
0	Stadium <i>in situ</i>	Tis	N0	M0
IA	Stadium miejscowe	T1	N0	M0
IB		T0 T1	N1mi N1mi	M0 M0

Stopień zaawansowania		Klasyfikacja TNM		
		Guz ( <i>Tumor</i> )	Węzły chłonne ( <i>Nodes</i> )	Przerzuty ( <i>Metastases</i> )
I IA	Stadium regionalne wczesne	T0	N1	M0
		T1	N1	M0
		T2	N0	M0
I IB		T2	N1	M0
		T3	N0	M0
III A	Stadium regionalne późne	T0	N2	M0
		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N1	M0
		T3	N2	M0
III B		T4	N1-2	M0
III C		T1-4	N3	M0
IV	Stadium uogólnione	T1-4	N1-3	M1

### Epidemiologia i etiologia

Polska należy do krajów Europy Środkowo-Wschodniej o średniej zapadalności na raka piersi, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań we wszystkich grupach wiekowych kobiet. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce (PUO 2014).

W roku 2014 standaryzowany współczynnik zapadalności na raka piersi wyniósł w Polsce 51,6, co stanowiło 22% wszystkich zarejestrowanych nowotworów u kobiet (KRN 2017).

Wraz ze wzrostem zapadalności odnotowuje się równocześnie spadek współczynnika śmiertelności w grupie wiekowej kobiet 20-49 oraz jego stabilizację w kolejnym przedziale wiekowym (50-69 lat). U kobiet w starszym wieku (> 70 lat) nadal obserwuje się wysoką umieralność z powodu raka piersi (Szewczyk 2011). Związane jest to ze zmianą struktury zaawansowania wykrywanych i rejestrowanych nowotworów piersi - częściej wykrywane są nowotwory we wczesnym stadium (Smaga 2014). W 2010 roku odnotowano w Polsce ogółem 5 226 zgonów z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności: 13,7/100 000). W roku 2012 współczynnik umieralności na raka piersi wśród kobiet w Polsce wyniósł 14,1 (5 574 zgony), a w roku 2013 14,5 (5 816 zgonów), zaś w 2014 14,77 (5975 zgonów) (KRN 2017).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, rak piersi był pierwszym pod względem zachorowalności oraz drugim pod względem umieralności nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet w Polsce: w 2014 roku zarejestrowano 17 506 nowych zachorowań na raka piersi i 6 965 zgonów z powodu tego nowotworu (KRN 2017).

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończony 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 (ang. *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.

### Rokowanie

#### Ocena zaawansowania oraz czynników rokowniczych i predykcyjnych (PUO 2014)

U chorych leczonych pierwotnie z założeniem radykalnym (stadium wczesnego zaawansowania lub zaawansowania miejscowego) obowiązuje ocena zaawansowania klinicznego według anatomicznej klasyfikacji TNM z 2009 roku.

Charakterystyka TNM, łącznie z oceną innych czynników klinicznych, umożliwia określenie rokowania. Do najważniejszych czynników klinicznych o znaczeniu rokowniczym (określenie ryzyka nawrotu lub zgonu) należą:

- wielkość guza;
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka;
- liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy;
- stan ER i PgR;
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- stan HER2;
- stopień proliferacji na podstawie wskaźnika Ki-67.

U chorych poddanych leczeniu oszczędzającym czynnikami określającymi ryzyko nawrotu miejscowego są dodatkowo stan marginesu chirurgicznego i obecność komponentu wewnątrzprzewodowego (EIC, extensive intraductal component).

Najważniejszym czynnikiem predykcyjnym (określenie przewidywanej odpowiedzi na leczenie) u chorych na raka piersi jest stan receptorów steroidowych (ER i PgR). Chore bez ekspresji ER i PgR są niepodatne na leczenie hormonalne (HTH), natomiast ich ekspresja wiąże się z mniejszą wrażliwością na CTH i lepszym rokowaniem.

Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (w dalszej części rozdziału oznaczane jako cecha HER2+) stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy oraz warunkują celowość zastosowania terapii anty-HER2.

Naciekanie przez nowotwór okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych stanowi niezależny niekorzystny czynnik rokowniczy, bez względu na obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych.

W ostatnich latach wykazano rokownicze znaczenie wielu molekularnych czynników – najbardziej obiecująca jest wartość rokownicza i predykcyjna tak zwanych profili molekularnych, oznaczanych przy zastosowaniu różnych technologii. Metody te mogą dostarczyć istotnych informacji uzupełniających wynik badania patomorfologicznego (szczególnie dotyczących celowości zastosowania CTH oprócz HTH u chorych na hormonozależne raki).

Niektóre testy (np. Oncotype DX i MammaPrint) są już dostępne w Stanach Zjednoczonych i w Europie, ale ich wartość nie została jeszcze ostatecznie zweryfikowana w dużych prospektywnych badaniach klinicznych.

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej przedstawiono liczebności poszczególnych populacji dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C50.0 (nowotwór złośliwy sutka) w latach 2015-2016 oszacowane na podstawie danych NFZ otrzymanych pismem z dnia 17.08.2017 r. znak: DGL.036.60.2017.

**Tabela 8. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10 (główne lub współistniejące): C50 (z rozszerzeniami) w latach 2015 – 2016 (z podziałem na lata)**

Rok	Liczba pacjentów
2015	187 576
2016	194 683

#### Eksperti kliniczni

**Tabela 9. Liczba dorosłych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wg opinii ekspertów**

Ekspert	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej Poradnia Oddziału Klinicznego Onkologii w Klinice Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie	Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu	Liczba wszystkich pacjentek chorych na raka piersi w Polsce trudno określić	Okolo 19,5-20,5 tysiąca pacjentów	17-20 % HER 2 –dodatni czyli ok.3-4 tys pacjentów z tego okolo 20%-25% miejscowo zaawansowanych okolo 700 -800 które spełniają kryteria nowej terapii oraz we wczesnym stadium raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu ok. 800 pacjentek	Dane epidemiologiczne krajowego rejestru nowotworów oraz dane własne estymowane na populację polska

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazy informacji naukowej PubMed i Embase (zastosowano słowa kluczowe dotyczące populacji: breast cancer i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus);
  - National Guideline Clearinghouse [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov);
  - Trip DataBase [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com);
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>;
  - National Health and Medical Research Council <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications>;
  - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre <http://kce.fgov.be>;
  - New Zealand Guidelines Group <http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>;
  - Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net/>;
  - Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ <http://www.ahrq.gov>;
  - The Royal Australian College of General Practitioners <http://www.racgp.org.au/>;
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH <http://www.cadth.ca/>;
- oraz strony internetowe następujących instytucji:
- Polska Unia Onkologii (PUO)
  - European Society of Medical Oncology (ESMO);
  - European Society of Breast Cancer Specialists i Society of Geriatric Oncology (EUSOMA-SIOG);
  - European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA);
  - European Society of Medical Oncology i European Society of Breast Cancer Specialists (ESO-ESMO);
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Wyszukiwanie przeprowadzono w 09.08.2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje Wytyczne kliniczne dotyczące terapii neoadjuwantowej raka piersi, w tym raka piersi HER2-dodatniego
<b>Wytyczne polskie</b>	
<p><b>Polska Unia Onkologii (PUO 2014)</b></p>	<p>W odniesieniu do strategii terapeutycznych raka piersi miejscowo zaawansowanego Polskiej Unii Onkologii wyróżnia się pacjentki „pierwotnie operacyjne” (T3N0–1M0) i „pierwotnie nieoperacyjne” (T4N0–2M0, w tym rak zapalny lub każde TN2M0). U części chorych w stopniu T3N0–1M0 można zastosować pierwotne leczenie chirurgiczne, jednak u większości chorych w tej grupie, a także chorych na raka pierwotnie nieoperacyjnego w stopniu IIIA i w stopniu IIIB oraz w stopniu IIIC pierwszym etapem jest indukcyjne (neoadjuwantowe) leczenie systemowe, które może obejmować chemioterapię lub hormonoterapię.</p> <p>W ramach chemioterapii stosowanej w leczeniu indukcyjnym (neoadjuwantowym) wykorzystuje się schematy używane w pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym, przy czym zaleca się wykorzystanie schematów wielolekowych z udziałem antracyklin i taksanów. U chorych na raka potrójnie ujemnego można rozważyć w ramach wstępnego leczenia schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny, u chorych na raka HER2-dodatniego skojarzenie chemioterapii systemowej z trastuzumabem. Jak wykazano postępowanie takie zwiększa odsetek odpowiedzi (w tym całkowitych remisji patologicznych) i wydłuża czas przeżycia bez nawrotu choroby. Trastuzumab można stosować w 2 schematach — co 3 tygodnie (dawka nasycająca 8 mg/kg, a następnie dawkę 6 mg/kg) lub co tydzień (dawka nasycająca 4 mg/kg, a następnie 2 mg/kg). W obu przypadkach leczenie trwa rok lub do momentu wystąpienia nawrotu choroby. W przypadku stosowania schematów zawierających antracykliny leczenie trastuzumabem można rozpocząć dopiero po zakończeniu ich podawania. Zaleca się łączenie trastuzumabu z taksanami (np. schemat 4 × AC → paklitaksel + trastuzumab lub docetaksel + trastuzumab, 3 × FEC → 3 × docetaksel + trastuzumab; docetaksel + karboplatyna + trastuzumab), ponieważ ich podawanie równoczesne jest skuteczniejsze niż sekwencyjne podawanie chemioterapii i trastuzumabu. Nie ma również medycznych przeciwwskazań do kojarzenia trastuzumabu z pooperacyjną radioterapią.</p> <p>Ponadto, jak wskazano w wytycznych nie należy dzielić chemioterapii indukcyjnej na okres przed i po zabiegu operacyjnym, a całe leczenie, niezależnie od stopnia regresji guza, należy przeprowadzić w okresie przedoperacyjnym.</p> <p><u>Schematy chemioterapii wykorzystane w leczeniu indukcyjnym i uzupełniającym raka piersi</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje Wytyczne kliniczne dotyczące terapii neoadjuwantowej raka piersi, w tym raka piersi HER2-dodatniego	
	Nazwa schematu	Schemat leczenia, dawkowanie
	AC	<ul style="list-style-type: none"> <li>doksorubicyna: 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> <li>cyklofosfamid: 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> </ul> Liczba cykli, rytm: 4 cykle, co 21 dni
	FAC	<ul style="list-style-type: none"> <li>fluorouracyl: 500 mg/m<sup>2</sup> p.o. dzień 1.</li> <li>doksorubicyna: 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> <li>cyklofosfamid: 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> </ul> Liczba cykli, rytm: 6 cykli, co 21 dni
	FEC	<ul style="list-style-type: none"> <li>fluorouracyl: 500 mg/ m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> <li>epirubicyna: 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> <li>cyklofosfamid: 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> </ul> Liczba cykli, rytm: 6 cykli, co 21 dni
	FEC 100	<ul style="list-style-type: none"> <li>fluorouracyl: 500 mg/ m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> <li>epirubicyna: 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> <li>cyklofosfamid: 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> </ul> Liczba cykli, rytm: 6 cykli, co 21 dni
	A → CMF	<ul style="list-style-type: none"> <li>doksorubicyna: 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. × 4 co 21 dni, a następnie:</li> <li>schemat CMF × 4</li> </ul>
	AC → P	<ul style="list-style-type: none"> <li>doksorubicyna: 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> <li>cyklofosfamid: 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> </ul> Liczba cykli, rytm: 4 cykle, co 21 dni, a następnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>paklitaksel: 80 mg/m<sup>2</sup> co tydzień przez 12 tygodni</li> </ul>
	AT	<ul style="list-style-type: none"> <li>doksorubicyna: 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> <li>docetaksel: 75 mg/ m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> </ul> Liczba cykli, rytm: 6 cykli, co 21 dni
	AC <sup>1</sup> → T	<ul style="list-style-type: none"> <li>doksorubicyna: 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> <li>cyklofosfamid: 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> </ul> Liczba cykli, rytm: 4 cykle, co 21 dni, a następnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>docetaksel: 100 mg/ m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. × 4</li> </ul>
	TAC	<ul style="list-style-type: none"> <li>docetaksel: 75 mg/ m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> <li>doksorubicyna: 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> <li>cyklofosfamid: 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> </ul> Liczba cykli, rytm: 6 cykli, co 21 dni (we wszystkich cyklach wspomaganie GCSF)
	TC	<ul style="list-style-type: none"> <li>docetaksel: 75 mg/ m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> <li>cyklofosfamid: 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> </ul> Liczba cykli, rytm: 4 cykle, co 21 dni
	FEC → T	<ul style="list-style-type: none"> <li>fluorouracyl: 500 mg/ m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> <li>epirubicyna: 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> <li>cyklofosfamid: 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> </ul> Liczba cykli, rytm: 3 cykle, co 21 dni, a następnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>docetaksel: 100 mg/ m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. × 3, rytm co 21 dni</li> </ul>
	CMF	<ul style="list-style-type: none"> <li>cyklofosfamid: 100 mg/m<sup>2</sup> p.o. dzień 1.-14.</li> <li>metotreksat: 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. i 8.</li> <li>fluorouracyl: 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1 i 8.</li> </ul> Liczba cykli, rytm: 6 cykli, co 28 dni
	CD / TCH	<ul style="list-style-type: none"> <li>docetaksel: 75 mg/ m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.</li> <li>karboplatyna AUC6 dzień 1.</li> </ul> Schemat stosowany u chorych z dodatnim stanem HER2 i przeciwwskazaniami do antracyklin (możliwość stosowania równocześnie z trastuzumabem - TCH)
<b>Wytyczne zagraniczne</b>		
<b>European Society of Medical Oncology (ESMO 2017)</b>	<p>Wytyczne ESMO dotyczące zaawansowanego raka piersi (ABC, ang. advanced breast cancer), które zawierają rekomendacje dla miejscowo zaawansowanego raka piersi (LABC, ang. local advanced breast cancer) zalecają w przypadku LABC rozpoczęcie terapii od leczenia systemowego. Według ekspertów ESMO efektywna terapia neoadjuwantowa w wielu przypadkach pozwala na osiągnięcie operacyjności. Leczenie operacyjne składa się z mastektomii z wycięciem węzłów pachowych, a u niektórych z nich zabiegu oszczędzającego piersi (poziom dowodów IIB). <b>W grupie chorych z ABC HER2 dodatnim zaleca się stosowanie terapii celowanej anty-HER2 jako pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z taksanami), o ile nie ma przeciwwskazań do jego stosowania, gdyż postępowanie takie zwiększa częstość osiągnięcia pCR. Standardem postępowania w tej grupie chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni terapią anty-HER2 powinno być skojarzenie chemioterapii z trastuzumabem oraz pertuzumabem (zalecenie IA), ze względu na wyższość takiego schematu w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival).</b> Eksperti nie precyzują zaleceń dla LABC, rekomendacja dotyczy ogólnie rozumianego zaawansowanego raka piersi (ABC).</p>	
<b>Stany Zjednoczone National Comprehensive Cancer Network</b>	<p>Autorzy wytycznych National Comprehensive Cancer Network przytaczają wyniki badań RCT, w których wykazano, że efekty długoterminowe schematów stosowanych w leczeniu przed- i pooperacyjnym są podobne. Leczenie przedoperacyjne zarezerwowane jest dla chorych na nieoperacyjne raki piersi, u których możliwe jest osiągnięcie operacyjności; może także przynieść korzyść chory rozpoznaniem nowotworu operacyjnego. Co istotne, leczenie to zwiększa możliwość przeprowadzenia zabiegów oszczędzających piersi oraz stwarza</p>	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje Wytyczne kliniczne dotyczące terapii neoadjuwantowej raka piersi, w tym raka piersi HER2-dodatniego
(NCCN 2.2017)	<p>możliwość osiągnięcia odpowiedzi klinicznej i patologicznej na leczenie systemowe u indywidualnych pacjentów. Ogółem, schematy chemioterapii stosowane w leczeniu adjuwantowym mogą być również zastosowane w postępowaniu neoadjuwantowym. U pacjentów z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi schematami preferowanymi w postępowaniu przedoperacyjnym/ adjuwantowym są (typ rekomendacji 2A):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AC (doksorubicyna/cyklofosfamid) → T (paklitaksel) + trastuzumab ± pertuzumab</b> (w różnych schematach, przy czym nie zaleca się jednoczesnego ich stosowania z antracyklinami),</li> <li>• TCH (docetaksel/karboplatyna/trastuzumab) ± pertuzumab.</li> </ul> <p>Możliwe jest również zastosowanie schematów (typ rekomendacji 2A):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AC → docetaksel + trastuzumab ± pertuzumab</b> (przy czym nie zaleca się jednoczesnego ich stosowania z antracyklinami),</li> <li>• docetaksel + cyklofosfamid + trastuzumab,</li> <li>• FEC (fluorouracyl/epirubicyna/cyklofosfamid) → docetaksel + trastuzumab ± pertuzumab (przy czym nie zaleca się jednoczesnego ich stosowania z antracyklinami),</li> <li>• FEC (fluorouracyl/epirubicyna/cyklofosfamid) → paklitaksel + trastuzumab ± pertuzumab (przy czym nie zaleca się jednoczesnego ich stosowania z antracyklinami),</li> <li>• paklitaksel + trastuzumab (u pacjentów z rozpoznaniem stadium I HER2-dodatniego raka piersi o niskim ryzyku, zwłaszcza tych, którzy ze względu na przeciwskazania nie mogą otrzymywać innych schematów adjuwantowych),</li> <li>• <b>pertuzumab + trastuzumab + docetaksel</b> → FEC (fluorouracyl/epirubicyna/cyklofosfamid) (przy czym nie zaleca się jednoczesnego stosowania trastuzumabu i pertuzumabu z antracyklinami),</li> <li>• <b>pertuzumab + trastuzumab + paklitaksel</b> → FEC (fluorouracyl/epirubicyna/cyklofosfamid) (przy czym nie zaleca się jednoczesnego stosowania trastuzumabu i pertuzumabu z antracyklinami).</li> </ul> <p>Ponadto eksperci wskazują, że pacjenci z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi powinni być leczeni systemową terapią neoadjuwantową z uwzględnieniem trastuzumabu przez przynajmniej 8 tygodni. Z kolei schematy zawierające pertuzumab mogą być stosowane w leczeniu przedoperacyjnym u chorych z rozpoznaniem <math>\geq T2</math> lub <math>\geq N1</math> wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Rekomenduje się, aby całe leczenie neoadjuwantowe zostało podane przed zabiegiem chirurgicznym, a chorzy którzy doświadczą progresji choroby w czasie terapii niezwłocznie zostali poddani zabiegowi chirurgicznemu.</p> <p>Co więcej eksperci wskazują na związek pCR uzyskanego w terapii neoadjuwantowej z długoterminowymi efektami leczenia (DFS oraz OS). Korelacja ta jest bardzo wyraźna w przypadku potrójnie ujemnego raka piersi, nieco mniej w grupie chorych z rakiem HER2 dodatnim, zaś najmniej dla chorych ER+.</p>
<p><b>Niemcy</b> Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. (AGO 2016)</p>	<p>Eksperti niemieckiej Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. zauważają, że wskazaniem do rozpoczęcia neoadjuwantowej chemioterapii systemowej jest rozpoznanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalnego raka piersi (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO ++),</li> <li>• nieoperacyjnego raka piersi (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1cA, rekomendacja w skali AGO ++),</li> <li>• rozległego operacyjnego raka piersi pierwotnie wymagającego mastektomii i chemioterapii neoadjuwantowej w celu leczenia oszczędzającego piersi (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bB, rekomendacja w skali AGO +),</li> <li>• jeśli wskazana jest zbliżona terapia adjuwantowa (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bA, rekomendacja w skali AGO +).</li> </ul> <p>W odniesieniu do schematów stosowanych w neoadjuwantowej chemioterapii systemowej eksperci zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie standardowych protokołów wdrażanych w leczeniu adjuwantowym o czasie trwania przynajmniej 18 tygodni (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1aA, rekomendacja w skali AGO ++),</li> <li>• AC lub EC → D q3w lub P q1w (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bA, rekomendacja w skali AGO ++),</li> <li>• DAC (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO ++),</li> <li>• taksany, a następnie antracykliny (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1aA, rekomendacja w skali AGO +),</li> <li>• schematy w wersji intensywnej (dose-dense) (np. E-P-CMF, E-P-C) (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bB, rekomendacja w skali AGO +; zaleca się udział w badaniach klinicznych),</li> <li>• pochodne platyny w przypadku raka potrójnie ujemnego, niezależnie od statusu genu BRCA (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO +),</li> <li>• stosowanie nabpaklitakselu raz w tygodniu zamiast paklitakselu raz w tygodniu (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bB, rekomendacja w skali AGO +/-),</li> <li>• stosowanie nabpaklitakselu raz w tygodniu zamiast paklitakselu raz w tygodniu w przypadku raka potrójnie ujemnego (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO +) (AGO 2016).</li> </ul> <p>Chorym na HER2-dodatniego raka piersi w leczeniu neoadjuwantowym zaleca się podawanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bA, rekomendacja w skali AGO ++),</li> <li>• lapatynibu w skojarzeniu z chemioterapią (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1aB, rekomendacja w skali AGO -),</li> <li>• lapatynibu i trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1aB, rekomendacja w skali AGO +/-),</li> <li>• <b>pertuzumabu i trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią</b> (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO +),</li> <li>• dwóch leków anty-HER2 bez skojarzenia z chemioterapią (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO +/-).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje Wytyczne kliniczne dotyczące terapii neoadjuwantowej raka piersi, w tym raka piersi HER2-dodatniego
	Możliwe jest również stosowanie terapii podtrzymującej pertuzumabem przez 1 rok po leczeniu neoadjuwantowym u chorych z HER2 dodatnim rakiem piersi (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 3, rekomendacja w skali AGO -).
Japanese Breast Cancer Society (JBCS 2016)	W wydanych w 2016 r. wytycznych Japanese Breast Cancer Society dotyczących terapii systemowej raka piersi zalecono stosowanie przedoperacyjnej: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hormonoterapii u chorych po menopauzie, z rozpoznaniem operacyjnego, hormonododatniego, HER2-ujemnego raka piersi, w celu umożliwienia przeprowadzenia zabiegu oszczędzającego piersi (poziom rekomendacji C1),</li> <li>• chemioterapii u pacjentek z rozpoznaniem operacyjnego, inwazyjnego raka piersi, u których przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego piersi jest utrudnione ze względu na rozmiar guza, ale które mimo to pragną zachować piersi, w celu umożliwienia przeprowadzenia zabiegu oszczędzającego piersi (poziom rekomendacji B),</li> <li>• skojarzenia trastuzumabu i chemioterapii u chorych na HER2-dodatniego pierwotnego raka piersi, w celu umożliwienia przeprowadzenia zabiegu oszczędzającego piersi (poziom rekomendacji A) (JBCS 2016).</li> </ul>
European Society of Medical Oncology (ESMO 2015)	Zgodnie z wytycznymi European Society of Medical Oncology dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi, w przypadku chorych na miejscowo zaawansowane i duże „operacyjne” raki piersi, zwłaszcza jeśli mastektomia jest konieczna ze względu na rozmiar guza, zastosowanie pierwotnego leczenia systemowego (przed leczeniem miejscowym) może zmniejszać rozległość wycięcia (poziom dowodów I, A), podczas gdy w przypadku chorych na nowotwór operacyjny moment zastosowania leczenia (przed- vs pooperacyjnie) nie ma wpływu na długoterminowe wyniki leczenia (poziom dowodów II, C). Eksperti zwracają uwagę, iż wszystkie możliwości terapeutyczne (chemioterapia, hormonoterapia, leczenie celowane) stosowane w leczeniu adjuwantowym mogą być zastosowane również w leczeniu przedoperacyjnym. Jeśli zastosowana będzie chemioterapia zaleca się, aby całe planowane leczenie było podane bez niepotrzebnych przerw np. bez podziału na okres przed- i pooperacyjny, niezależnie od odpowiedzi guza (poziom dowodu V, B). Postępowanie takie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania pCR, które jest udokumentowanym predyktorem korzystnego rokowania. Z tego samego powodu u chorych na raka piersi HER2-dodatniego podawanie trastuzumabu powinno być rozpoczynane już w postępowaniu neoadjuwantowym, w skojarzeniu z taksanami, jako częścią chemioterapii. Ponadto eksperci zauważają korzyści płynące z podwójnej blokady HER2 (zwiększenie odsetka pCR). Jednak postępowanie takie nie jest rekomendowane w rutynowej praktyce. Nie zaleca się stosowanie lapatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem. <b>W przypadku skojarzenia pertuzumabu z trastuzumabem konieczne jest zakończenie badania Aphinity w celu uzyskania danych na temat skutków długoterminowych takiej terapii, jednak jest to akceptowalne postępowanie w określonych przypadkach (selected higher risk cases).</b>
wytyczne europejskie St. Gallen Consensus Conference (St. Gallen 2015, St. Gallen 2015a)	Zgodnie z konsensusem ekspertów zgromadzonych w 2015 r. na St. Gallen Consensus Conference <b>chorym na HER2-dodatniego raka piersi w stadium II jako leczenie neoadjuwantowe należy zaproponować taksany, trastuzumab i pertuzumab (23,1% głosów)</b> i antracykliny → taksany + akceptowalne leczenie anti-HER2 (56,4%). Z kolei w pytaniu dotyczącym stosowania taksanów, trastuzumabu i pertuzumabu, <b>jako schematów akceptowalnych w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi w stadium II 73,1% delegatów wyraziło swoją akceptację, 39,3% wskazało na pochodne platyny, taksany i trastuzumab ± pertuzumab</b> . Spośród schematów niezawierających taksanów 2,9% głosów oddano na schematy zawierające platynę, trastuzumab ± pertuzumab, a większość delegatów (97,2%) przychyliła się do stosowania antracyklin → taksany + leczenia anti-HER2.
Spanish Society of Medical Oncology (SEOM 2015)	Eksperti Spanish Society of Medical Oncology zauważają, że leczenie systemowe pierwotne/neoadjuwantowe (chemioterapia lub hormonoterapia) jest wskazane u chorych na miejscowo zaawansowanego, rozległego raka piersi (typ rekomendacji I, poziom dowodów A), gdyż pozwala na zmniejszenie rozległości zabiegu operacyjnego. Wszystkie schematy (chemioterapii, hormonoterapii i leczenia celowanego), które mogą być stosowane w postępowaniu adjuwantowym mogą być zastosowane również w leczeniu przedoperacyjnym. Jeśli stosowana jest chemioterapia powinna ona być podana w całości przed zabiegiem operacyjnym, bez przerw, tak by zwiększyć prawdopodobieństwo osiągnięcia pCR. Rekomendowane jest sekwencyjne podawanie antracyklin i taksanów (6-8 cykli) (typ rekomendacji II, poziom dowodów B). W leczeniu pacjentów z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi z zajęciem węzłów chłonnych lub rozmiarem guza ≥ 2 cm zaleca się, aby w ramach postępowania neoadjuwantowego stosować skojarzenie trastuzumabu i chemioterapii (opartej na taksanach i antracyklinach). <b>Według ekspertów SMO, podwójna blokada receptora HER2 z towarzyszącą chemioterapią (trastuzumab + lapatynib, trastuzumab + pertuzumab) wiąże się z wyższym odsetkiem chorych uzyskujących pCR, jednak nie poprawia wyników długoterminowych w porównaniu z zastosowaniem trastuzumabu i chemioterapii, jak wykazano w próbie NEOSPHERE (typ rekomendacji II, poziom dowodów B).</b> Eksperti nie rekomendują zastosowania połączenia lapatynibu i trastuzumabu, zarówno w terapii adjuwantowej jak i neoadjuwantowej, ponieważ terapia ta nie poprawia wyników długoterminowych (typ rekomendacji I, poziom dowodów A). <b>Eksperti uważają, że aby móc rekomendować terapię skojarzoną trastuzumab + pertuzumabu potrzeba badań klinicznych potwierdzających wpływ takiego schematu leczenia na wyniki długoterminowe.</b>
European Society of Medical Oncology i European Society of Breast Cancer Specialists (ESO-ESMO 2014)	Eksperti zalecają stosowanie terapii neoadjuwantowej u chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego, niezapalnego raka piersi oraz u chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego, zapalnego raka piersi.  Rekomendowane postępowanie w przypadku chorych na HER2-dodatniego raka piersi obejmuje: jednoczesne stosowanie taksanów i terapii anti-HER2 oraz dodanie do schematów leczenia antracyklin, które powinny być podawane sekwencyjnie z terapią anti-HER2.



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje Wytyczne kliniczne dotyczące terapii neoadjuwantowej raka piersi, w tym raka piersi HER2-dodatniego
<p>Kanada Alberta Health Services (AHS 2014)</p>	<p>Według kanadyjskich wytycznych Alberta Health Services kandydatami do leczenia neoadjuwantowego są chorzy na nieoperacyjnego lub lokalnie zaawansowanego raka piersi bez przerzutów odległych, włącznie z chorymi na zapalnego raka piersi (stopień IIIB) oraz chorzy na operacyjnego lub wczesnego raka piersi, jeśli zmniejszenie guza jest konieczne w celu przeprowadzenia zabiegu oszczędzającego pierś. Eksperci zwracają uwagę, iż obecnie poza badaniami klinicznymi stosownie neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie nie stanowi rutynowej praktyki, a sytuacją pożądaną jest przeprowadzenie całości schematu chemioterapii neoadjuwantowej przed zabiegiem operacyjnym. Zaleca się, aby u chorych na HER2-dodatniego raka piersi stosować chemioterapię opartą na trastuzumabie. W kontekście neoadjuwantowych terapii biologicznych lub leczenia celowanego wytyczne wskazują, iż chorzy na raka piersi HER2-dodatniego powinni otrzymywać leczenie anti-HER2, które można rozszerzyć także na leczenie w okresie pooperacyjnym (lub adjuwantowe) o standardowym czasie trwania. <b>Ponadto, jak wykazano, stosowanie podwójnej blokady receptora HER2 wiąże się z większą częstością uzyskiwania odpowiedzi na leczenie oraz wyższą częstością całkowitej odpowiedzi patologicznej (z ang. <i>pathologic complete response</i>, pCR) w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie jednego leku anti-HER2. W opinii ekspertów stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią może pozwolić przeciwstawić się potencjalnej oporności na trastuzumab wynikającą z tworzenia heterodimerów HER2/3. Jednocześnie zwrócono uwagę na podobny profil bezpieczeństwa takiej terapii.</b></p>
<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2013)</p>	<p>Zgodnie z zaleceniami Scottish Intercollegiate Guidelines Network neoadjuwantowa terapia systemowa może być rozważona u wszystkich chorych na raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego lub zapalnego), ale ograniczonego do piersi/lokoregionalnych węzłów chłonnych lub</li> <li>• u których mastektomia jest jedyną opcją leczenia chirurgicznego, a leczenie neoadjuwantowe mogłoby umożliwić przeprowadzenie operacji oszczędzającej pierś (rekommendacja oparta na dowodach klasy 1**).</li> </ul> <p>U wszystkich pacjentek leczonych neoadjuwantowo należy rozważyć zastosowanie skojarzenia chemioterapii opartych o taksany i antracykliny (rekommendacja oparta na dowodach klasy 1<sup>+</sup>, 1<sup>++</sup>, 2<sup>+</sup>). Pacjenci z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi, leczeni chemioterapią neoadjuwantową, powinni otrzymywać trastuzumab jako leczenie adjuwantowe lub w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową nieopartą na antracyklinach. U pacjentek leczonych antracyklinami i/lub trastuzumabem należy monitorować czynność serca, a ponadto trastuzumab należy stosować ostrożnie u chorych z istotnymi klinicznie, współistniejącymi chorobami serca, po rozważeniu stosunku możliwych korzyści do ryzyka (rekommendacja oparta na dowodach klasy 1<sup>+</sup>, 1<sup>++</sup>).</p>
<p>Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE 2013)</p>	<p>W publikacji Belgian Health Care Knowledge Centre z 2013 roku wskazano, że neoadjuwantową terapię systemową można zastosować u wszystkich pacjentek z guzem operacyjnym, jednoogniskowym, niekwalifikującym się do operacji oszczędzającej pierś ze względu na zbyt duży rozmiar guza (poziom dowodów 1A).</p>
<p>European Society of Breast Cancer Specialists i Society of Geriatric Oncology (EUSOMA-SIOG 2012)</p>	<p>Wytyczne kliniczne European Society of Breast Cancer Specialists, wydane wspólnie z Society of Geriatric Oncology, a dotyczące postępowania u chorych na raka piersi w podeszłym wieku wskazują, że w przypadku pacjentów z rozpoznaniem lokalnie zaawansowanego lub rozległego guza może być zastosowane przedoperacyjne leczenie systemowe. U chorych na HER2-dodatniego raka piersi preferowane jest zastosowanie neoadjuwantowej chemioterapii w skojarzeniu z leczeniem anti-HER2.</p>
<p>European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA 2012)</p>	<p>W wytycznych dotyczących postępowania w przypadku pacjentek młodych (poniżej &lt; 40 r.ż.) z rozpoznaniem raka piersi eksperci <i>European Society of Breast Cancer Specialists</i> przytaczają wyniki badań, zgodnie z którymi młodszy wiek jest związany z większymi korzyściami uzyskanymi dzięki przedoperacyjnemu podawaniu chemioterapii opartej na antracyklinach-taksanach (poziom dowodów III). W opinii ekspertów nie ma jednak dowodów naukowych, które pozwalałyby na wydanie rekomendacji dla określonego schematu chemioterapii. Z tego względu, jak w pozostałych przypadkach chorych z rozpoznaniem stadium I-III raka piersi w leczeniu (neo)adjuwantowym preferowane są standardowe schematy oparte na antracyklinach w lub bez skojarzenia z taksanem (poziom dowodów IA). W pewnych okolicznościach zastosowane mogą być również sekwencyjne schematy oparte na antracyklinach, a następnie odpowiednie dawki CMF (doustnie lub dożylnie w 1 i 8 dniu) lub skojarzenie taksanów i cyklofosfamid.</p>
<p>Niemcy Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V (S3-Leitlinie 2012)</p>	<p>W wydanych w 2012 wytycznych niemieckich Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V eksperci wskazują, iż postępowanie neoadjuwantowe (pierwotne, przedoperacyjne) jest terapią standardową stosowaną u pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub zapalnego raka piersi, jako część terapii multimodalnej (typ rekomendacji GCP). Jeśli wskazane jest zastosowanie chemioterapii może być ona wdrożona jako postępowanie neoadjuwantowe lub adjuwantowe, gdyż metody te są porównywalne w kategorii przeżycia całkowitego (z ang. overall survival, OS), a zastosowanie terapii neoadjuwantowej prowadzi do możliwości przeprowadzenia operacji oszczędzającej pierś (typ rekomendacji 0, poziom dowodu 1a). Jeśli rozważane jest zastosowanie skojarzonej chemioterapii neoadjuwantowej należy zastosować antracykliny i taksany (a u chorych na raka HER2-dodatniego trastuzumab). Terapia ta powinna trwać 6-8 cykli (typ rekomendacji GCP). U pacjentek z nasilonymi objawami (średnica guza ≥ 1 cm) terapia (neo)adjuwantowa trastuzumabem powinna trwać powyżej 1 roku (typ rekomendacji A, poziom dowodu 1b).</p>

W świetle odnalezionych zagranicznych, międzynarodowych i polskich zaleceń klinicznych prowadzenie systemowego leczenia przedoperacyjnego zaleca się u:

- pacjentek z dużymi guzami operacyjnymi (w celu umożliwienia przeprowadzenia operacji oszczędzającej piersi) oraz
- pacjentek z rozpoznaniem raka w stadium miejscowo zaawansowanym, w tym – zapalnego.

**W większości analizowanych wytycznych towarzystw naukowych rekomendowano dodanie trastuzumabu (leczenia anty-HER2) do przedoperacyjnej chemioterapii u chorych na HER2-dodatniego raka piersi kwalifikujących się do przedoperacyjnego leczenia systemowego (AGO 2016, AHS 2014, ESMO 2015, ESMO 2017, EUSOMA-SIOG 2012, ESO-ESMO 2014, JBCS 2016, NCCN 2.2016, PUO 2014, SEOM 2015, SIGN 2013, S3-Leitlinie 2012).**

**Ponadto w przypadku nowszych wytycznych zaleca się stosowanie podwójnej blokady receptora HER2 za pomocą skojarzenia trastuzumab + pertuzumab dodanej do przedoperacyjnej chemioterapii u chorych na HER2-dodatniego raka piersi (ESMO 2017, NCCN 2.2017, AGO 2016, St. Gallen 2015, St. Gallen 2015a).** Ponadto korzyści płynące z dodania pertuzumabu do leczenia neoadjuwantowego zaobserwowano również w innych rekomendacjach (ESMO 2015, SEOM 2015, AHS 2014), zaznaczając, że brak jest wystarczających danych aby wydać ostateczne zalecenia dotyczące rutynowego stosowania tej terapii. Jednocześnie należy zauważyć, że ww. wnioski sformułowano przed publikacją wyników 5-letniej obserwacji badania NeoSphere w 2016 roku.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych i jednego przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej Poradnia Oddziału Klinicznego Onkologii w Klinice Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie	Trastuzumab podskórny wraz z chemioterapią	1600	1600	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie rejestracyjne dla Perjeta + Trastuzumab w leczeniu neoadjuwantowym NEOPHSFERE, TRYPHAENA

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 68), obecnie w Polsce w leczeniu raka piersi (ICD-10 C.50) finansowane ze środków publicznych są:

- w ramach programu lekowego „Leczenie Raka Piersi (ICD-10 C 50)” 3 substancje dostępne bezpłatnie dla pacjentów: trastuzumab, pertuzumab oraz lapatynib;
- w ramach chemioterapii 19 substancji dostępnych dla pacjenta bezpłatnie: Capecitabinum, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Docetaxelum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Etoposidum, Fluorouracilum, Fulvestrantum, Gemcitabinum, Ifosfamidum, Methotrexatum, Mitomycinum, Paclitaxelum, Tamoxifenum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum;
- w ramach wykazu leków dostępnych na receptę (odpłatność dla pacjenta w zależności od leku) refundowane są: Anastrozolum, Exemestanum, Goserelinum, Letrozolum, Leuprorelinum, Medroxyprogesteronum, Methotrexatum.

Szczegółowe dane przedstawia tabela umieszczona w Aneksie.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) bez udziału pertuzumabu</b></p> <p><b>- trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią</b></p>	<p>„Jako komparator dla ocenianej interwencji do analiz własnych wybrano chemioterapię neoadjuwantową stosowaną w skojarzeniu z trastuzumabem (bez udziału pertuzumabu). Tak zdefiniowana interwencja stanowi aktualną praktykę kliniczną, finansowaną ze środków publicznych u chorych na HER2-dodatniego raka piersi bez przerzutów odległych w ramach programu „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” (MZ 23/02/2017). Jest również zgodna z zaleceniami zawartymi w polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych. W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją pertuzumabu we wnioskowanym wskazaniu, u pacjentek spełniających kryteria włączenia do programu leczenia pertuzumabem aktualnie finansowania terapia trastuzumabem z chemioterapią zostanie zastąpiona terapią złożoną z pertuzumabu, trastuzumabu i chemioterapii.”</p>	<p>Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych.</p> <p>Z opinii ekspertów klinicznych wynika, że aktualna praktyka w Polsce jest spójna z zagranicznymi wytycznymi.</p> <p>Wybrane przez wnioskodawcę komparatory są refundowane ze środków publicznych.</p> <p>Wybór komparatora w poszczególnych analizach załączonych do wniosku (AKL, AE, AWB) nie jest spójny. W AKL i AWB wnioskodawca za komparator dla pertuzumabu przyjął trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią. Natomiast w przypadku AE Wnioskodawca zawęził wybór komparatora jedynie do terapii trastuzumab + docetaksel.</p> <p>Aktualny program lekowy „Leczenie raka piersi” w przypadku terapii przedoperacyjnej (neoadjuwantowe) raka piersi, umożliwi zastosowanie trastuzumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny oraz;</li> <li>• w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną.</li> </ul> <p>Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Perjeta jest wskazany (m.in.) do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (ChPL Perjeta).</p> <p>Zawężenie wyboru komparatorów jedynie do terapii trastuzumab + docetaksel wpływa na obniżenie wiarygodności procesu oceny leku.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chore na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (średnica guza powyżej 20 mm)	-	Populacja zgodna z uzgodnionym programem lekowym (UPL) oraz ChPL Perjeta.
Interwencja	Pertuzumab w zalecanym schemacie dawkowania, w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym (przedoperacyjnym)	-	Zgodnie z UPL oraz ChPL Perjeta.
Komparatory	Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) bez udziału pertuzumabu - trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią	-	Wybór zasadny. Aczkolwiek wybór komparatora w poszczególnych analizach załączonych do wniosku (AKL, AE, AWB) nie jest spójny – patrz komentarz analityków Agencji, rozdz. 3.6., Tab.11.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS – overall survival)</li> <li>• przeżycie bez progresji (PFS – progression-free survival; EFS – event-free survival)</li> <li>• przeżycie bez wznowy (DFS – disease-free survival)</li> <li>• całkowita odpowiedź patologiczna (pCR – pathological complete response)</li> <li>• odpowiedź kliniczna – całkowita (CR – complete response) i co najmniej częściowa (CR + PR – partial response), czas do odpowiedzi</li> <li>• zabieg oszczędzający</li> <li>• bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, najczęściej występujące, poważne, ciężkie, zdarzenia specjalnej uwagi np. kardiotoksyczność, prowadzące do jego wycofania leczenia)</li> <li>• jakość życia</li> </ul>	-	Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych. Warto jednak zauważyć, że kryteria włączenia nie pozwalają na uwzględnienie w AKL Wnioskodawcy klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak: rzadziej występujących zdarzeń niepożądanych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne z randomizacją (RCT)</li> <li>• badania pragmatyczne z randomizacją</li> <li>• badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją)</li> </ul>	-	Brak uwag
Inne kryteria	<p><u>Typ doniesień:</u> publikacje (artykuły pełnotekstowe); materiały konferencyjne i inne źródła niepublikowane - wyłącznie jeżeli będą zawierały dodatkowe (nie uwzględnione w publikacjach) wyniki badań opublikowanych.</p> <p><u>Język:</u> angielski lub polski.</p>	<p><u>Badania:</u> niepublikowane, badania bez grup kontrolnych lub z nieprawidłową grupą kontrolną, przeprowadzone w populacji chorych na raka z przerzutami odległymi, w których leczenie neoadjuwantowe nie obejmowało trastuzumabu lub chemioterapii lub chemioterapia obejmowała lek eksperymentalny albo nierefundowany.</p>	Brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- Medline przez PubMed;
- EMBASE;
- Cochrane Library – bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment;

Dokonano również przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov); EU Clinical Trials Register – [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu)).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 13 marca 2017 roku):

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting z lat 2012-2016;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) Breast Cancer Symposium z lat 2012-2015;
- San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) z lat 2012-2016
- American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting z lat 2012-2016;
- European Association for Cancer Research (EACR) Biennial Congress z lat 2012, 2014 oraz 2016;
- European society for medical oncology (ESMO) Congress z lat 2012, 2014, 2016;
- European Cancer Organization (ECCO) z lat 2012-2017;
- Połączona konferencja ECCO17-ESMO38-ASTRO32 z 2013 roku;
- Połączona konferencja ECCO-ESMO z 2015 roku;
- European Cancer Congress (ECC) z 2013 i 2015 roku;
- International Congress on Targeted Anticancer Therapies z lat 2012, 2013, 2015 oraz 2017;
- IMPAKT Breast Cancer Conference z lat 2012-2015;
- St. Gallen International Breast Cancer Conference z 2013 oraz 2015 roku;
- Połączona konferencja EORTC – NCI – AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics z lat 2012, 2014 oraz 2016;
- Połączona konferencja EORTC – NCI – AACR International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics z roku 2013 oraz z roku 2015;
- Annual Asian Oncology Summit – konferencje z lat 2012-2016

W opinii Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie rozpatrywanego problemu decyzyjnego, a strategia wyszukiwania była wystarczająco czuła.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono: 10.03.2017 roku.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 1 sierpnia 2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań pierwotnych, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 8 publikacji, opisujących 7 badań klinicznych, w tym:

##### Analiza porównawcza z wybranym komparatorem:

- RCT NeoSphere opisaną w dwóch publikacjach (Gianni 2012, Gianni 2016), analizę porównawczą terapii neoadjuwantowej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem oraz docetakselem, w porównaniu do terapii neoadjuwantowej bez udziału pertuzumabu (porównanie dwóch z czterech ramion obecnych w badaniu);

##### Analizy uzupełniające:

- RCT TRYPHAENA (publikacja Schneeweiss 2013), oceniające pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach oraz antracyklinach lub karboplatynie;
- RCT TRAIN-2 (publikacja van Ramshorst 2016), oceniające głównie bezpieczeństwo terapii neoadjuwantowej pertuzumabem z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach i karboplatynie lub taksanach i antracyklinach;
- próbę retrospektywną Tiwari 2016, oceniającą w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej terapię neoadjuwantową opartą na pertuzumabie, trastuzumabie oraz karboplatynie;
- próbę retrospektywną Singh 2017, oceniającą w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej terapię neoadjuwantową pertuzumabem, trastuzumabem oraz chemioterapią opartą na taksanie, antracyclinie (doksorubicyna) oraz cyklofosfamidzie;
- RCT GeparSepto, w którym opisano (publikacja Loibl 2016) podgrupę chorych na HER2-dodatniego raka piersi, otrzymujących terapię neoadjuwantową z pertuzumabem, trastuzumabem oraz chemioterapią opartą na taksanach oraz antracyklinach;
- publikację opisującą serię przypadków wystąpienia nietypowych zakażeń skóry oraz paznokci po terapii opartej na pertuzumabie (Mortimer 2014).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>NeoSphere</b> <u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche	Międzynarodowe (16 krajów, w tym Polska), wieloośrodkowe (59 ośrodków), badanie z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia. Hipoteza badawcza: superiority. Okres obserwacji, mediana (IQR) [mies.] P+T+Dx: 61,2 (59-63); T+Dx: 60,5 (53-62) <u>Grupa P+T+Dx:</u> 4 cykle (12 tygodni): pertuzumab [P] q3w (840*→420 mg i.v.) + trastuzumab [T] q3w (8*→6mg/kg i.v.) + docetaksel [Dx] q3w (75-100** mg/m <sup>2</sup> i.v.) <u>Grupa T+Dx:</u> 4 cykle (12 tygodni): trastuzumab [T] q3w (8*→6 mg/kg i.v.) + docetaksel	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorosłe kobiety (≥18 lat)</li> <li>• potwierdzone centralnie rozpoznanie raka piersi HER2-dodatniego (IHC: 3+/2+ i dodatni wynik FISH lub CISH)</li> <li>• stopień zaawansowania:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ operacyjny (T2-3, N0-1, M0)</li> <li>○ miejscowo-zaawansowany (T2-3, N2-3, M0 lub T4a-c, dowolne N, M0)</li> <li>○ zapałny (T4d, dowolne N, M0)</li> </ul> </li> <li>• średnica guza pierwotnego &gt;2 cm</li> <li>• pacjentki dotychczas nieleczone onkologicznie</li> <li>• wyjściowy stan sprawności: ECOG</li> </ul>	<u>Skuteczność leczenia neoadjuwantowego:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR – pathological complete response)</li> <li>• Całkowita odpowiedź kliniczna</li> <li>• (CR – complete response)</li> <li>• Odpowiedź kliniczna ogółem (ORR - objective response rate)</li> <li>• Czas do odpowiedzi klinicznej</li> <li>• Zabieg oszczędzający (BCS – breast conserving surgery)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	[Dx] q3w (75-100** mg/m <sup>2</sup> i.v.)	0-1 • LVEF (MUGA lub echokardiogram) ≥55% <u>Kryteria wykluczenia:</u> • przerzutowy rak piersi (stopień IV) • obustronny rak piersi • obecność innego nowotworu złośliwego • nieprawidłowa czynność szp ku kostnego lub nerek • zaburzenia czynności wątroby • zaburzenia czynności serca • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze • ciąża lub odmowa stosowania antykoncepcji <u>Liczebność grup: 107 vs 107</u>	<u>Skuteczność całej terapii (neoadjuwant + operacja + adjuwant):</u> • Przeżycie bez progresji (PFS – progression-free survival) • Przeżycie bez wznowy (DFS – disease-free survival)

P+T+Dx – pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia; T+Dx – trastuzumab + chemioterapia; \*dawka nasycająca (pierwszy cykl); → następnie; q3w – co 3 tygodnie; \*\* – dawka 75 mg, eskalowana do 100 mg, pod warunkiem tolerancji.

### Badanie TRYPHAENA

TRYPHAENA to badanie kliniczne z randomizacją, które oceniało 3 grupy leczenia neoadjuwantowego HER2-dodatniego raka piersi. Zostało opisane w publikacji Schneeweiss 2013 oraz doniesieniu konferencyjnym Schneeweiss 2016. Badanie miało na celu głównie ocenę bezpieczeństwa (w szczególności kardiotoxyczności) pertuzumabu podawanego wraz z trastuzumabem i chemioterapią opartą na antracyklinach lub karboplatynie.

W badaniu TRYPHAENA chore na raka piersi HER2-dodatniego zostały przydzielone losowo do trzech grup leczenia neoadjuwantowego (A, B oraz C), na które składało się łącznie 6 cykli leczenia, prowadzonego według schematu:

- w ramieniu A chore przez pierwsze 3 cykle terapii otrzymywały pertuzumab wraz z trastuzumabem oraz chemioterapią FEC, natomiast przez kolejne 3 cykle pertuzumab, trastuzumab oraz docetaksel;
- w ramieniu B chore przez pierwsze 3 cykle terapii otrzymywały samą chemioterapię FEC, natomiast w 3 kolejnych cyklach chemioterapię FEC wraz z pertuzumabem, trastuzumabem oraz docetakselem;
- w ramieniu C pacjentki otrzymywały przez 6 cykli leczenia docetaksel, karboplatynę, trastuzumab oraz pertuzumab.

W badaniu nie założono żadnej formalnej hipotezy, nie przeprowadzono również statystycznej oceny różnic między analizowanymi grupami.

### Badanie TRAIN-2

Badanie 3 fazy TRAIN-2 (van Ramshort 2016) było wieloośrodkową próbą kliniczną prowadzoną w populacji kobiet chorych na raka piersi HER2-dodatniego, w stadium zaawansowania klinicznego II lub III, wcześniej nieleczonych. Miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pertuzumabu dodanego do trastuzumabu, wraz z dwoma różnymi schematami chemioterapii, zawierającymi taksany lub antracykliny i cyklofosfamid. Zaplanowano porównanie skuteczności (pierwszorzędowy punkt końcowy – całkowita odpowiedź patologiczna pCR) i bezpieczeństwa w dwóch grupach, w których stosowano 9 cykli leczenia neoadjuwantowego, które różniły się schematem w pierwszych 3 cyklach leczenia:

- A. łącznie 9 cykli P +T+PxP (paklitaksel, karbo-platyna, trastuzumab [T+PxP]) i pertuzumab [P],
- B. 3 cykle P +T+FEC oraz 6 cykli P+T+PxP (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid, tra-stuzumab [T+FEC]) i pertuzumab [P].

W publikacji van Ramshort 2016 przedstawiono wyłącznie wyniki analizy bezpieczeństwa dla pierwszych 110 pacjentek poddanych operacji po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego (pre-specified safety analysis).

### Badanie Tiwari 2016

Próba Tiwari 2016 była retrospektywnym badaniem obserwacyjnych bez grupy kontrolnej i zaślepienia; została wykonana na podstawie elektronicznej dokumentacji medycznej pacjentek zidentyfikowanych w rejestrze chorych na raka. Głównym celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii neoadjuwantowej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią opartą na antracyklinach u kobiet chorych na nieprzerzutowego raka piersi HER2-dodatniego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badania włączono 70 kobiet.

### Badanie Singh 2017

Singh 2017 to retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej. W próbie oceniono 57 chorych na HER2-dodatniego raka piersi, leczonych terapią neoadjuwantową zawierającą antracykliny: gęstą dawką (dose-dense) doksorubicyny [Dox] i cyklofosfamidem [C], a następnie paklitakselem, trastuzumabem i pertuzumabem [PxTP].

### Badanie GeparSepto

GeparSepto (Untch 2016) to próba z randomizacją w której chore na pierwotnego inwazyjnego wczesnego, nieleczzonego raka piersi otrzymywały terapię neoadjuwantową paklitakselem lub nabpaklitakselem, po której następowało leczenie epirubicyną i cyklofosfamidem. Do badania włączono 1229 pacjentek, z których u 402 zidentyfikowano HER2-dodatniego raka piersi – w tej podgrupie pacjentki otrzymywały dodatkowo pertuzumab i trastuzumab, a więc schematy leczenia oceniane w niniejszym raporcie. Informacje na temat wyników skuteczności i bezpieczeństwa w tej subpopulacji odnaleziono w dodatkowej publikacji Loibl 2016 oraz abstrakcie konferencyjnym Loibl 2016a. W niniejszym raporcie badanie opisano jako próbę bez grupy kontrolnej.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook. Ponadto Wnioskodawca przedstawił opis elementów metodyki badania NeoSphere ocenionych w skali Jadad.

Tabela 15. Wynik oceny jakości badania RCT NeoSphere w skali Jadad

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentek z badania
Tak	Randomizacja ze stratyfikacją – warstwy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• stopień zaawansowania: rak operacyjny / miejscowo zaawansowany / zapalny,</li> <li>• stan receptora hormonalnego: ujemny (ER- i PgR-) / dodatni (ER+ lub PgR+);</li> <li>• randomizacja dynamiczna;</li> <li>• randomizacja centralna (system IVRS);</li> <li>• randomizacja w proporcji 1:1</li> </ul>	Nie	Brak zaślepienia pacjentek, lekarzy; brak formalnego zaślepienia oceny patologicznej, ale patolodzy dokonujący oceny odpowiedzi co do reguły nie byli informowani o wyniku alokacji; z badania ankietowego przeprowadzonego przez podmiot odpowiedzialny wynika jednak, że zastosowane leczenie neoadjuwantowe było znane specjalistom dokonującym oceny patologicznej w przypadku jedynie 19/417 (4,6%) pacjentek, w związku z czym ewentualny błąd systematyczny spowodowany brakiem zaślepienia nie mógł zmienić wyników oceny pCR ( <i>EPAR Perjeta</i> ); zaślepione raporty z oceny patologicznej były poddawane rewizji przez konsultanta-patologa	Tak

W badaniu NeoSphere przeprowadzono poprawną randomizację oraz opublikowano dokładne dane na temat pacjentów utraconych z badania, ale nie zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (badanie open-label), w związku z czym w skali Jadad przyznano 3 punkty na 5 możliwych (odjęto 2 punkty za brak zaślepienia).



Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT NeoSphere przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie	
Procedura randomizacji (selection bias)	niskie	Zastosowano stratyfikację względem istotnych, klinicznych czynników rokowniczych (stopień zaawansowania choroby i stan receptora hormonalnego), co zmniejsza ryzyko wyjściowego niezbalansowania grup. Zastosowano dynamiczną metodę randomizacji, co umożliwia uzyskanie grup o zbliżonej liczebności i charakterystyce w badaniach obejmujących próby o liczebności niewielkiej w stosunku to liczby grup.	
Utajnienie randomizacji (selecition bias)	niskie	Zastosowano randomizację centralną, realizowaną przez odrębny podmiot, za pomocą systemu IVRS. Randomizacja przez podmiot zewnętrzny uznawana jest za metodę najbardziej pożądaną.	
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (performance bias)	niejednoznaczne	Nie zaślepiano pacjentek ani lekarzy, niemniej oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia (obiektywne punkty końcowe, nie oceniano punktów końcowych, których ocena wymaga stosowania skal lub kwestionariuszy, np. jakości życia, samopoczucia).	
Zaślepienie oceny wyników (detection bias)	pCR	niskie	Brak formalnego zaślepienia oceny patologicznej, ale patolodzy dokonujący oceny odpowiedzi co do reguły nie byli informowani o wyniku randomizacji. Z badania ankietowego przeprowadzonego przez podmiot odpowiedzialny wynika, że zastosowane leczenie neoadjuwantowe było znane specjalistom dokonującym oceny patologicznej w przypadku jedynie 19/417 (4,6%) pacjentek, w związku z czym ewentualny błąd systematyczny spowodowany brakiem zaślepienia nie mógł zmienić wyników oceny pCR (EPAR Perjeta). Zaślepienie raporty z oceny patologicznej były poddawane rewizji przez konsultanta-patologa.
	ORR	niejednoznaczne	Brak zaślepienia oceny. Znajomość stosowanego leczenia neoadjuwantowego mogła mieć znaczenie dla oceny odpowiedzi, niemniej w ocenie stosowano wystandaryzowane kryteria (RECIST v. 1.0), co ogranicza ryzyko błędu systematycznego.
	PFS/DFS	niejednoznaczne	Brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny – oceny progresji choroby dokonywano zgodnie z wystandaryzowanymi kryteriami, z udziałem badań obrazowych (RECIST v. 1.0).
	BCS	wysokie	Brak zaślepienia oceny. Wiedza o bardziej agresywnym leczeniu neoadjuwantowym mogła wpływać na decyzję o przeprowadzeniu BCS zamiast amputacji.
Niekompletność wyników (attrition bias)	niskie	Analizy dla głównego punktu końcowego (ITT) i długoterminowej skuteczności (PFS/DFS) prowadzono zgodnie z regułą ITT, nie wyłączając pacjentek, które przerwały leczenie, nie otrzymały przypisanego leczenia lub zostały utracone z obserwacji. W analizie przeżycia (PFS i DFS) zastosowano cenzorowanie. Liczby chorych, u których przerwano leczenie zostały dokładnie opisane na schemacie typu flow diagram dla poszczególnych etapów terapii, wraz z podaniem przyczyn (Gianni 2016 – appendix, Figure S1). Leczeniu chirurgicznemu po leczeniu neoadjuwantowym i ocenie odpowiedzi patologicznej zostało poddanych >90% chorych obu grup - odpowiednio, 95,3% oraz 97,2% chorych w grupach P+T+Dx i T+Dx. Leczenie adjuwantowe ukończyły 87,9% pacjentek w grupie P+ T+Dx i 91,6% pacjentek w grupie T+Dx, ale większość chorych, u których przerwano leczenie nadal pozostawała w obserwacji (do kontroli przestała zgłaszać się tylko 1 pacjentka – w grupie T+Dx). Po ukończeniu leczenia obserwację kontynuowało początkowo 95,3 i 91,6% pacjentek, odpowiednio w grupach P+ T+Dx i T+Dx. W momencie odcięcia danych do analizy w obserwacji pozostawało, odpowiednio, 77,6% i 72,0% chorych – więcej w grupie ocenianej niż kontrolnej, co wynikało m.in. z mniejszej liczby zgonów i progresji w grupie leczonej pertuzumabem. Utrata z obserwacji po leczeniu z przyczyn innych niż zdarzenia obserwowane w badaniu (zgon, progresja lub toksyczność) była porównywalna w obu grupach (11,2 vs 10,3%).	
Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)	niska	Protokół badania nie był dostępny dla autorów analizy, ale był dostępny dla EMA w momencie oceny przedrejestracyjnej. W wyn ku analizy danych zawartych w sprawozdaniu oceniającym (EPAR) stwierdzono, że publikacje Gianni 2012 i Gianni 2016 zawierają wszystkie najważniejsze wyniki badania, tj. wyniki oceny głównego punktu końcowego (pCR), a także wyniki długoterminowe (PFS, DFS) i większość dodatkowych punktów końcowych. Szczegółowo raportowano zdarzenia niepożądane, w tym zdarzenia o szczególnym znaczeniu w związku z mechanizmem działania leku, tj. zdarzenia kardiologiczne. W publikacjach nie uwzględniono części wyników oceny odpowiedzi klinicznej (ocena radiologiczna, czas do odpowiedzi) i wyników dotyczących częstości wykonywania zabiegu oszczędzającego, ale dane te zostały upublicznione w ramach EPAR i uwzględnione w analizie własnej.	
Inne czynniki (other bias)	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.	

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny, w zakresie większości domen metodyka badania NeoSphere charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych – ze względu na poprawnie przeprowadzoną randomizację i jej utajenie, wysoki stopień kompletności wyników i pełną publikację wyników badania. Potencjalne źródło błędu systematycznego stanowi brak zaślepienia oceny wyników.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Odnaleziono tylko jedno badanie porównujące ocenianą interwencję bezpośrednio z wy-branym komparatorem (RCT head-to-head NeoSphere). Jak zauważono w rekomendacji NICE (NICE 2016) możliwość dalszej oceny pertuzumabu w ramach badań eksperymentalnych została w praktyce ograniczona wczesną rejestracją tej terapii. Jednocześnie dzięki wczesnej rejestracji w czasie opracowywania niniejszej analizy były już dostępne badania obserwacyjne, opisujące skuteczność i bezpieczeństwo neoadjuwantowego pertuzumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej, jak również raporty PSUR obejmujące dużą populację chorych leczonych w rzeczywistej praktyce – co w znacznym stopniu równoważy niepewność wynikającą z rozpatrywanego ograniczenia.
- Tylko 2 na 4 grupy, do których randomizowano pacjentki w badaniu NeoSphere spełniły kry-teria włączenia do analizy klinicznej, w związku z czym wyniki i wnioski z analizy porównawczej opierają się na próbie chorych o relatywnie niskiej liczebności.
- Analizowane badania różniły się liczbą cykli leczenia neoadjuwantowego, co może utrudniać porównanie wyników między nimi, niemniej jednak w większości przypadków liczba cykli terapii pertuzumabu mieściła się w zalecanym przez ChPL zakresie (3 do 6 cykli) – wyjątek stanowiły badania TRAIN-2 i GeparSepto, gdzie pertuzumab był podawany w sposób niezgodny z zaleceniami ChPL – w pierwszym przez 9 cykli, a w drugim przez 8 cykli. Wyniki z tych badań należy zatem traktować jako konserwatywne w kontekście oceny bezpieczeństwa, gdyż pacjentki były narażone przez dłuższy niż w pozostałych badaniach czas na po-tencjalną toksyczność terapii.
- W analizowanych badaniach z randomizacją nie zastosowano zaślepienia stosowanych interwencji, a także nie zastosowano formalnego zaślepienia oceny poszczególnych punktów końcowych, co w przypadku niektórych (w szczególności opartych na subiektywnej ocenie, jak np. progresja lub odpowiedź na leczenie) mogło wpływać na wiarygodność wyników, choć nie jest jasne w jakim stopniu; wpływ braku zaślepienia zastosowanej interwencji na możliwość wystąpienia błędu systematycznego również nie jest jednoznaczny, szczególnie że w większości odnalezionych badań (poza NeoSphere) formalnie nie prowadzono porównania grup i wszystkie oceniane ramiona zawierały pertuzumab.
- W analizowanych badaniach stosowano różne schematy chemioterapii, co z jednej strony stanowi ograniczenie, bo utrudnia precyzyjną ocenę czystego efektu dodania pertuzumabu do standardowego leczenia przedoperacyjnego (dodatkowe źródło heterogeniczności), z drugiej jednak strony pozwala ocenić jak zmienia się efektywność oraz bezpieczeństwo te-rapii w zależności od zastosowanej chemioterapii – zwiększając wiarygodność zewnętrznych wyników.
- W badaniach NeoSphere oraz TRYPHAENA przedstawiono wyniki zarówno w okresie neoadjuwantowym, jak również w okresie adjuwantowym – w szczególności, oceny przeżycia czy też bezpieczeństwa przeprowadzono w dłuższym okresie obserwacji; niemniej jednak tylko w próbie NeoSphere zaznaczono, że zastosowane leczenie adjuwantowe było takie samo w obu rozpatrywanych grupach; w próbie TRYPHAENA chore otrzymywały leczenie adjuwantowe zgodnie z praktyką danego ośrodka, więc poszczególne chore z analizowanych grup mogły otrzymać różne schematy leczenia, co wprowadzało dodatkowe źródło heterogeniczności do oceny bezpieczeństwa w ocenie długoterminowej, jak również do oceny przeżycia (choć zaznaczyć należy, że większość pacjentek, ponad 90%, uzyskała 3-letnie przeżycie).
- Ograniczeniami dwóch uwzględnionych w analizie badań obserwacyjnych (Tiwari 2016, Singh 2017) były retrospektywność prowadzonej obserwacji (możliwość niekompletnej dokumentacji zdarzeń niepożądanych) oraz uwzględnienie danych z pojedynczych ośrodków (mniejsza możliwość generalizacji niż w przypadku badań wieloośrodkowych).

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu NeoSphere (II fazy) wyniki dotyczące efektywności pertuzumabu w populacji zgodnej z wnioskowaną oparte są na zbyt małej liczbie pacjentów (do grup P+T+Dx oraz T+Dx włączono ogółem 214 pacjentek – po 107 w każdej z grup.), aby uznać je za wiarygodne.

- Leczenie raka piersi nacelowane jest na przedłużenie życia, jednakże pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu NeoSphere była całkowita odpowiedź patologiczna (pCR). Istnieją dowody, które wskazują na to że u pacjentów, którzy osiągnęli pCR poprawiło się przeżycie. Wartość prognostyczna pCR jest największa w agresywnych postaciach guza (np. z HER2-dodatnie). Jednak z metaanalizy sponsorowanej przez FDA (Cortazar 2014), nie była możliwa do ustalenia wielkość korzyści wynikającej z uzyskania pCR, która przełożyłaby się ostatecznie na poprawę EFS, DFS lub OS. Potencjalnie mogło to wynikać z niejednorodności podtypów raka piersi u kobiet włączonych do badań klinicznych zawartych w metaanalizie Cortazar 2014, co z kolei mogło przełożyć się na różną korelację pomiędzy pCR a przeżyciem, w przypadku gdy kobiety reagowały inaczej na ten sam sposób leczenia. W świetle powyższych niepewności niezastąpionym pierwszorzędnym punktem końcowym oceniającym skuteczność terapii przeciwnowotworowych (w tym terapii z udziałem pertuzumabu) jest przeżycie całkowite (OS), którego nie analizowano w badaniach rejestracyjnych NeoSphere i TRYPHAENA.
- Biorąc pod uwagę ograniczenia pCR przytoczone powyżej przez analityków Agencji oraz w rozdziale 4.1.4., jak i liczbę zgonów ogółem raportowanych dla poszczególnych ramion badania NeoSphere, należy uznać pCR jako surogat, który nie ma klinicznego znaczenia dla pacjenta.
- W badaniu NeoSphere nie przeprowadzono subiektywnej oceny efektywności terapii z udziałem pertuzumabu, takiej jak badanie jakości życia.
- Rejestracja terapii pertuzumab i trastuzumab jako terapii neoadjuwantowej jest oparta na dwóch otwartych badaniach II fazy (NeoSphere [Gianni 2012] i TRYPHAENA [Schneeweiss 2013]), z których oba są badaniami międzynarodowymi, wieloośrodkowymi i randomizowanymi. Oba badania miały podobne populacje pacjentów, jednakże badania różnią się nieznacznie pod względem zastosowanych schematów i celu leczenia.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Z uwagi na znaczną heterogeniczność badań pierwotnych, z których tylko RCT NeoSphere obejmowało porównanie head-to-head z właściwym komparatorem, analiza kliniczna nie obejmuje ilościowej metaanalizy wyników. Jak wykazano w dyskusji wyników, różnice w wartościach pCR uzyskiwanych w poszczególnych badaniach są jednak logicznie spójne ze stwierdzonymi różnicami w charakterystykach interwencji i prób (większy odsetek chorych na raka pierwotnie operacyjnego, wyższa liczba cykli pertuzumabu i zastosowanie antracyklin przed operacją, zamiast samego taksanu związane było z wyższymi odsetkami pCR). Wydaje się zatem, że heterogeniczność i brak metaanalizy nie stanowi istotnego utrudnienia w całościowej interpretacji wyników analizy klinicznej. W analizie i syntezie wyników zastosowano standardowe metody zalecane przez aktualne wytyczne AOTMiT.
- Z uwagi na specyfikę ocenianej interwencji (leczenie neoadjuwantowe, po którym następuje operacja) główny wniosek z analizy klinicznej oparty jest na wynikach surogatowego punktu końcowego (pCR). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w takim przypadku konieczne jest wiarygodne wykazanie związku wyniku surogatowego z istotnymi klinicznie punktami końcowymi, czego dopełniono. Systematyczny przegląd metaanaliz przeprowadzono w ramach analizy problemu decyzyjnego wykazał, że w populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi pCR wykazuje istotny związek ze zwiększeniem prawdopodobieństwa przeżycia bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS), jak i z wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS). Ponadto pCR jest punktem końcowym zalecanym do oceny efektywności klinicznej neoadjuwantowych terapii raka piersi o wysokim ryzyku nawrotu m.in. przez EMA i FDA.
- W badaniach klinicznych włączonych do analizy pertuzumab stosowano w skojarzeniu wyłącznie z jedną z dostępnych obecnie form trastuzumabu – do wlewów dożylnych. Nie zidentyfikowano opublikowanych badań, w których oceniany lek byłby stosowany z trastuzumabem do wstrzyknięć podskórnych. Należy mieć jednak na uwadze, że podskórna forma trastuzumabu została zarejestrowana do leczenia raka piersi w tych samych wskazaniach, co forma dożylna, na podstawie uznania równoważnej efektywności klinicznej i farmakokinetyki tych formułacji.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Największą niepewnością analizy klinicznej wnioskodawcy jest walidacja surogatowego punktu końcowego pCR (całkowita odpowiedź patologiczna), definiowanego jako brak nowotworu złośliwego lub brak nowotworu w gruczole piersiowym i węzłach chłonnych, z wynikami długoterminowymi jak

przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS), jak i z wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS). Pomimo przedstawienia przez wnioskodawcę przeglądu metaanaliz, oceniających związek pCR z wynikami długoterminowymi w populacji chorych na raka piersi HER2-dodatniego w leczeniu neoadjuwantowym, według analityków Agencji różnice w częstości występowania pCR nie były związane z poprawą przeżycia bez zdarzeń związanych z chorobą ani całkowitego przeżycia na poziomie badania NeoSphere.

- W przytoczonej przez wnioskodawcę metaanalizie Cortazar 2014 istnieje rozbieżność w analizie związku pCR z wynikiem klinicznym na poziomie indywidualnej chorej oraz na poziomie badania. W analizie związku pCR z wynikiem klinicznym indywidualnej chorej na raka piersi (patient-level analysis) uzyskano wyniki świadczące o istotnym związku uzyskania pCR, zdefiniowanej jako eradykacja raka zarówno z piersi jak i węzłów chłonnych. Natomiast wyniki analizy wartości predykcyjnej pCR na poziomie badania (trial-level analysis) wykazały słaby związek tego punktu końcowego z EFS [ $R^2=0,03$  (95% CI: 0,00; 0,25)], jak i z OS [ $R^2=0,24$  (95% CI: 0,00; 0,70)] w całej populacji chorych na raka piersi leczonych w badaniach RCT. Korelacji pomiędzy pCR a wynikami klinicznymi w analizie trial-level nie stwierdzono również w analizach podgrup (w tym w raku HER2-dodatnim).

Analitycy Agencji podobnie jak autorzy metaanalizy Cortazar 2014, na podstawie wyników analizy typu trial-level, nie uznają pCR jako zwalidowanego surogatu poprawy EFS i OS. Ponadto według analityków Agencji związek pCR z wynikiem klinicznym jak EFS i OS powinien być udowodniony zarówno na poziomie indywidualnego pacjenta, jak i w całej populacji chorych na poziomie badania.

- Agencja zgadza się z wnioskami przytoczonymi przez autorów metaanalizy Broglio 2016 (aktualizacja metaanalizy Cortazar 2014), że siła związku pCR z przeżyciem może być zróżnicowana w zależności od ocenianej terapii, co powinno być uwzględniane w projektowaniu badań klinicznych oceniających terapię neoadjuwantową.
- W badaniu NeoSphere nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w proporcji zgonów pomiędzy dwoma grupami leczenia (jednocześnie w 5-letniej obserwacji w badaniu NeoSphere zmarło 8 (7,5%) chorych w grupie P+T+Dx i 6 (5,6%) chorych w grupie T+Dx). W przypadku zdarzeń kardiologicznych zarówno upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca, jak i obniżenie LVEF do  $< 50\%$  i o  $\geq 10$  p.p. względem wartości wyjściowej wystąpiła u 3% pacjentek otrzymujących pertuzumab i 1% chorych w grupie T+Dx. Ponadto efekty zdrowotne w zakresie punktów końcowych najwyższej wartościowanych (PFS, EFS, DFS, CR, ORR) nie zostały wykazane (brak istotnych statystycznie różnic dla porównania P+T+Dx vs. T+Dx). Tym samym nie stwierdzono dodatkowej korzyści dla terapii pertuzumab + trastuzumab + docetaksel w porównaniu z trastuzumabem + docetaksem.
- Brak długoterminowych, opublikowanych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu w populacji docelowej.
- Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, według analityków Agencji Wnioskodawca przedstawił niewystarczające dane na uznanie dodatkowej korzyści terapii z udziałem pertuzumabu (P+T+Dx) nad terapią bez udziału pertuzumabu (T+Dx). Podobne zdanie wyraziły trzy zagraniczne agencje HTA (w tym HAS 2016, IQWiG 2016, CADTH 2015), które również za niewystarczające uznały istniejące dane kliniczne pozwalające na uznanie przewagi terapii z udziałem pertuzumabu.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

W związku z przedstawieniem przez Wnioskodawcę w analizie klinicznej badania RCT wykazującego przewagę terapii z udziałem pertuzumabu nad terapią bez udziału pertuzumabu w przedoperacyjnym leczeniu raka piersi w zakresie efektywności klinicznej, w populacji docelowej, w opinii analityków Agencji, **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.**

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs trastuzumab + docetaksel (badanie NeoSphere)**

##### **Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)**

Zastosowanie 4 cykli pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym prowadziło do częstszego uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej w piersi (bpCR) niż stosowanie wyłącznie chemioterapii i trastuzumabu, odpowiednio 45,8% vs 29,0%, RB = 1,58 (95% CI: 1,10; 2,27). Podobne wyniki obserwowano także dla bardziej restrykcyjnych kryteriów oceny odpowiedzi – prawdopodobieństwo uzyskania tpCR i GBG tpCR było odpowiednio prawie 2 i ponad 2,5 razy IS większe w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, odpowiednio 39,3% vs 21,5%, RB = 1,83 (95% CI: 1,19; 2,81) i 32,7% vs 12,1%, RB = 2,69 (95% CI: 1,51; 4,80).

Tabela 17. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) po leczeniu neoadjuwantowym; badanie NeoSphere

Definicja pCR	P+T+Dx		T+Dx		RB (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
bpCR (ypT0/is)	107	49 (45,8)	107	31 (29,0)	1,58 (1,10; 2,27) p = 0,0130	0,17 (0,04; 0,30) p = 0,0098; NNT = 6 (4; 25)
tpCR (ypT0/is ypN0)	107	42 (39,3)	107	23 (21,5)	1,83 (1,19; 2,81) p = 0,0063	0,18 (0,06; 0,30) p = 0,0040; NNT = 6 (4; 18)
GBG tpCR (ypT0 ypN0)	107	35 (32,7)	107	13 (12,1)	2,69 (1,51; 4,80) p = 0,0008	0,21 (0,10; 0,31) p = 0,0002; NNT = 5 (4; 11)

##### **Całkowita odpowiedź kliniczna (CR)**

Odsetki pacjentek, które uzyskały całkowitą odpowiedź kliniczną były wyższe dla pertuzumabu w porównaniu do grupy kontrolnej zarówno w ocenie fizycznej odpowiedzi guza pierwotnego (30,7% vs 23,2%) i wszystkich zmian (25,0% vs 21,6%), jak i w ocenie uzyskanej w wyniku badań obrazowych (pierś: 19,0% vs 18,3%; pierś i węzły chłonne: 18,9% vs 18,3%). Różnice między analizowanymi schematami leczenia nie były istotne statystycznie.

Tabela 18. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowitą odpowiedź kliniczną (CR) na leczenie neoadjuwantowe; badanie NeoSphere

Metoda oceny odpowiedzi	P+T+Dx		T+Dx		RB (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Ocena fizyczna, odpowiedź w piersi	101	31 (30,7)	99	23 (23,2)	1,32 (0,83; 2,10) p = 0,2381	0,07 (-0,05; 0,20) p = 0,2327
Ocena fizyczna, odpowiedź w piersi i węzłach chłonnych	100	25 (25,0)	97	21 (21,6)	1,15 (0,69; 1,92) p = 0,5791	0,03 (-0,08; 0,15) p = 0,5778
Badanie obrazowe, odpowiedź w piersi	58	11 (19,0)	71	13 (18,3)	1,04 (0,50; 2,14) p = 0,9241	0,01 (-0,13; 0,14) p = 0,9243
Badanie obrazowe, odpowiedź w piersi i węzłach chłonnych	53	10 (18,9)	71	13 (18,3)	1,03 (0,49; 2,17) p = 0,9369	0,01 (-0,13; 0,14) p = 0,9371

##### **Odpowiedź kliniczna ogółem (ORR)**

W ocenie fizycznej guza pierwotnego oraz wszystkich zmian nowotworowych, jak i ocenie radiologicznej w tym podziale zmian nowotworowych, nie stwierdzono istotnych różnic między pacjentkami stosującymi pertuzumab a chorymi go nieotrzymującymi. Odsetki tego rodzaju odpowiedzi kształtowały się odpowiednio: 88,1% vs 79,8%, 88,0% vs 81,4%, 65,5% vs 67,6% i 67,9% vs 67,6%.

**Tabela 19. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź kliniczną ogółem (ORR) na leczenie neoadjuwantowe; badanie NeoSphere**

Metoda oceny odpowiedzi	P+T+Dx		T+Dx		RB (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Ocena fizykalna, odpowiedź w piersi	101	89 (88,1)	99	79 (79,8)	1,10 (0,98; 1,25) p = 0,1119	0,08 (-0,02; 0,18) p = 0,1070
Ocena fizykalna, odpowiedź w piersi i węzłach chłonnych	100	88 (88,0)	97	79 (81,4)	1,08 (0,96; 1,22) p = 0,2038	0,07 (-0,03; 0,17) p = 0,1997
Badanie obrazowe, odpowiedź w piersi	58	38 (65,5)	71	48 (67,6)	0,97 (0,76; 1,24) p = 0,8030	-0,02 (-0,18; 0,14) p = 0,8026
Badanie obrazowe, odpowiedź w piersi i węzłach chłonnych	53	36 (67,9)	71	48 (67,6)	1,00 (0,79; 1,28) p = 0,9700	0,00 (-0,16; 0,17) p = 0,9700

**Czas do odpowiedzi klinicznej**

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi klinicznej ogółem (całkowitej lub częściowej) na leczenie w obu analizowanych schematach terapii wyniosła 6,3 tygodnia.

**Tabela 20. Ocena czasu do odpowiedzi klinicznej; badanie NeoSphere**

P+T+Dx			T+Dx			HR (95% CI)
N	n (%) zdarzeń	Mediana (80% CI), zakres [tygodnie]	N	n (%) zdarzeń	Mediana (80% CI), zakres [tygodnie]	
101	89 (88,1)	6,3 (4; 7); 3-13	99	79 (79,8)	6,3 (6; 7); 3-13	bd.

**Przeżycie bez progresji (PFS)**

W okresie 5 lat obserwacji odsetek chorych, u których wystąpiła progresja lub zgon był niższy u pacjentek leczonych pertuzumabem w porównaniu do chorych otrzymujących jedynie trastuzumab i chemioterapię, odpowiednio 16% vs 18%. Estymowane 3-letnie PFS wyniosło 90% vs 86%, a 5-letnie PFS – 86% vs 81%, odpowiednio w grupach P+T+Dx vs T+Dx. Trend widoczny w analizie przeżycia wskazuje zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 31% w związku z zastosowaniem pertuzumabu w porównaniu z interwencją kontrolną, ale wynik nie jest statystycznie istotny; HR = 0,69 (95% CI: 0,34; 1,40). W 5-letniej obserwacji przeżycie bez progresji przekraczało 50% w obu grupach, zatem w żadnej z grup mediany PFS nie zostały osiągnięte.

**Tabela 21. Ocena przeżycia bez progresji (PFS); badanie NeoSphere**

Okres obserwacji	P+T+Dx			T+Dx			HR (95% CI)
	N	n (%) zdarzeń	K-M [%] (95% CI)	N	n (%) zdarzeń	K-M [%] (95% CI)	
3 lat	107	bd.	90 (bd.)	107	bd.	86 (bd.)	bd.
5 lat	107	17 (16)	86 (77; 91)	107	19 (18)	81 (71; 87)	0,69 (0,34; 1,40)

K-M – estymator Kaplana-Meiera.

**Przeżycie bez wznowy (DFS)**

W okresie 5-letniej obserwacji u chorych leczonych pertuzumabem rzadziej występowała wznowa po leczeniu chirurgicznym niż u chorych stosujących wyłącznie chemioterapię i trastuzumab (odpowiednio 15% vs 18%). Estymowane 3-letnie DFS wyniosło 92% vs 85%, a 5-letnie 84% vs 81%, odpowiednio w grupach P+T+Dx vs T+Dx. Trend widoczny w analizie przeżycia wskazuje zmniejszenie ryzyka wznowy o 40% w związku z zastosowaniem pertuzumabu w porównaniu z interwencją kontrolną, ale wynik nie jest statystycznie istotny; HR = 0,60 (95% CI: 0,28; 1,27). W okresie 5 lat obserwacji przeżycie bez wznowy przekraczało 50% w obu grupach, zatem w żadnej z grup mediany DFS nie zostały osiągnięte.

Tabela 22. Ocena przeżycia bez wznowy (DFS); badanie NeoSphere

Okres obserwacji	P+T+Dx			T+Dx			HR (95% CI)
	N	n (%) zdarzeń	K-M [%] (95% CI)	N	n (%) zdarzeń	K-M [%] (95% CI)	
3 lata	bd.	bd.	92 (bd.)	bd.	bd.	85 (bd.)	bd.
5 lat	101	15 (15)	84 (72-91)	103	18 (18)	81 (72-88)	0,60 (0,28; 1,27)

K-M – estymator Kaplana-Meiera.

### Zabieg oszczędzający

Nie stwierdzono IS różnic w częstości wykonywania zabiegu oszczędzającego piersi zamiast wyjściowo planowej amputacji między pacjentkami otrzymującymi pertuzumab a chorymi bez takiego leczenia (odpowiednio 23,2% vs 22,6%).

Tabela 23. Liczba i odsetek chorych, u których wykonano zabieg oszczędzający zamiast wyjściowo planowanej amputacji; badanie NeoSphere

P+T+Dx		T+Dx		RB (95% CI)	RD (95% CI)
N	n (%)	N	n (%)		
56	13 (23,2)	62	14 (22,6)	1,03 (0,53; 1,99) p = 0,9348	0,01 (-0,15; 0,16) p = 0,9348

### Pertuzumab + trastuzumabem + chemioterapia oparta na taksanach oraz antracyklinach lub karboplatynie (badanie TRYPHAENA)

#### Ocena 3-letniego przeżycia

Znaczna większość pacjentek uzyskała 3-letnie przeżycie całkowite: 94% (95% CI: 89%; 100%) w ramieniu A, 94% (95% CI: 89%; 100%) w ramieniu B oraz 93% (95% CI: 87%; 99%) w ramieniu C. Również wysoki odsetek kobiet uzyskiwał 3-letnie przeżycie bez progresji choroby (87%-89%), oraz 3-letnie przeżycie bez wznowy choroby (87%-90%).

Tabela 24. Ocena 3-letniego przeżycia; badanie TRYPHAENA

3-letnie przeżycie	% (95% CI)		
	Ramię A N = 73	Ramię B N = 75	Ramię C N = 77
Przeżycie całkowite (OS)	94% (89%; 100%)	94% (89%; 100%)	93% (87%; 99%)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	89% (81%; 96%)	89% (81%; 96%)	87% (80%; 95%)
Przeżycie bez wznowy choroby (DFS)	87% (79%; 95%)	88% (80%; 96%)	90% (82%; 97%)

#### Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)

Ponad połowa chorych uczestniczących w badaniu TRYPHAENA uzyskała całkowitą odpowiedź kliniczną w piersi (bpCR): 45 (61,6%) chorych w ramieniu A, 43 (57,3%) w ramieniu B oraz 51 (66,2%) w ramieniu C. Gdy w definicji odpowiedzi na leczenie uwzględniono ocenę w węzłach chłonnych, odsetki te wynosiły 41 (56,2%) w ramieniu A, 41 (54,7%) w ramieniu B oraz 49 (63,6%) w ramieniu C. Dla pozostałych definicji pCR (ypT0 oraz ypT0 ypN0) odsetek kobiet uzyskujących daną odpowiedź oscylował wokół wartości 50%.

Tabela 25. Ocena całkowitej odpowiedzi patologicznej; badanie TRYPHAENA

Definicja pCR	n (%) [95% CI]			RB (95% CI)		RD (95% CI)	
	Ramię A N = 73	Ramię B N = 75	Ramię C N = 77	A vs B	C vs B	A vs B	C vs B
bpCR (ypT0/is)	45 (61,6%) [49,5%; 72,8%]	43 (57,3%) [45,4%; 68,7%]	51 (66,2%) [54,6%; 76,6%]	1,08 (0,82; 1,40) p = 0,5935	0,04 (-0,11; 0,20) p = 0,5929	1,16 (0,90; 1,49) p = 0,2619	0,09 (-0,06; 0,24) p = 0,2570
tpCR (ypT0/is)	41 (56,2%) [44,1%; 67,8%]	41 (54,7%) [42,7%; 66,2%]	49 (63,6%) [51,9%; 74,3%]	1,03 (0,77; 1,37)	0,01 (-0,15; 0,18)	1,16 (0,89; 1,52)	0,09 (-0,07; 0,25)

ypN0)				p = 0,8546	p = 0,8546	p = 0,2637	p = 0,2588
ypT0	41 (56,2%)	36 (48,0%)	41 (53,2%)	1,17 (0,86; 1,60) p = 0,3218	0,08 (-0,08; 0,24) p = 0,3186	1,11 (0,81; 1,52) p = 0,5188	0,05 (-0,11; 0,21) p = 0,5172
GBG tpCR (ypT0 ypN0)	37 (50,7%) [38,7%; 62,6%]	34 (45,3%) [33,8%; 57,3%]	40 (51,9%) [40,3%; 63,5%]	1,12 (0,80; 1,56) p = 0,5152	0,05 (-0,11; 0,21) p = 0,5141	1,15 (0,83; 1,59) p = 0,4164	0,07 (-0,09; 0,22) p = 0,4136

### Kliniczna odpowiedź na leczenie ogółem

W leczeniu neoadjuwantowym zastosowanym w ramach badania TRYPHAENA, znaczna większość kobiet uzyskała odpowiedź na leczenie ogółem (czyli odpowiedź częściową lub całkowitą) – 67 (91,8%) w ramieniu A, 71 (94,7%) w ramieniu B oraz 69 (89,6%) w ramieniu C. Progresję choroby w trakcie terapii neoadjuwantowej stwierdzono tylko u 1 (1,3%) kobiety, leczonej w ramieniu B. Około 3-4% kobiet nie miało wykonanej oceny odpowiedzi na leczenie.

Tabela 26. Ocena odpowiedzi na leczenie w okresie neoadjuwantowym; badanie TRYPHAENA

Parametr	n (%)			RB (95% CI)		RD (95% CI)	
	Ramię A N = 73	Ramię B N = 75	Ramię C N = 77	A vs B	C vs B	A vs B	C vs B
Kliniczna odpowiedź na leczenie ogółem (całkowita lub częściowa)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)	0,97 (0,89; 1,06) p = 0,4864	0,95 (0,86; 1,04) p = 0,2479	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4848	-0,05 (-0,14; 0,03) p = 0,2438
• Całkowita odpowiedź na leczenie	37 (50,7%)	21 (28,0%)	31 (40,3%)	<b>1,81</b> <b>(1,18; 2,78)</b> p = 0,0065	1,44 (0,91; 2,26) p = 0,1166	<b>0,23</b> <b>(0,07; 0,38)</b> NNT = 5 (3; 14) p = 0,0037	0,12 (-0,03; 0,27) p = 0,1078
• Częściowa odpowiedź na leczenie	30 (41,1%)	50 (66,7%)	38 (49,4%)	<b>0,62</b> <b>(0,45; 0,85)</b> p = 0,0029	<b>0,74</b> <b>(0,56; 0,98)</b> p = 0,0334	<b>-0,26</b> <b>(-0,41; -0,10)</b> NNT = 4 (3; 10) p = 0,0013	<b>-0,17</b> <b>(-0,33; -0,02)</b> NNT = 6 (4; 54) p = 0,0280
Choroba stabilna	3 (4,1%)	1 (1,3%)	5 (6,5%)	-	-	-	-
Progresja choroby	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	RR = 0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5094	RR = 0,32 (0,01; 7,85) p = 0,4889	RR = -0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4730	RR = -0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4671
Brak oceny	3 (4,1%)	2 (2,7%)	3 (3,9%)	-	-	-	-
Czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej, mediana	3,6 tygodni	6,9 tygodni	4,9 tygodni	-	-	-	-

### Zabiegi oszczędzające (BCS)

W badaniu TRYPHAENA 46 (63,0%) kobiet w ramieniu A, 36 (48,0%) kobiet w ramieniu B oraz 37 (48,1%) kobiet w ramieniu C zostało wstępnie zakwalifikowanych do mastektomii. Wśród tych kobiet u odpowiednio 10 (21,7%), 6 (16,7%) oraz 10 (27,0%) przeprowadzono zabieg oszczędzający.



Tabela 27. Odsetek zabiegów oszczędzających; badanie TRYPHAENA

Parametr	n (%)			RB (95% CI)		RD (95% CI)	
	Ramię A N = 73	Ramię B N = 75	Ramię C N = 77	A vs B	C vs B	A vs B	C vs B
Planowana mastektomia	46 (63,0%)	36 (48,0%)	37 (48,1%)	-	-	-	-
Zabiegi oszczędzające	10 (21,7%)	6 (16,7%)	10 (27,0%)	1,30 (0,52; 3,25) p = 0,5686	1,62 (0,66; 4,00) p = 0,2936	0,05 (-0,12; 0,22) p = 0,5595	0,10 (-0,08; 0,29) p = 0,2798

### **Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia oparta na karboplatynie – ocena w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie Tiwari 2016)**

Całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) stwierdzono u 53% chorych z populacji ogólnej.

Zmniejszenie zaawansowania klinicznego odnośnie pachowych węzłów chłonnych stwierdzono u 53% pacjentek.

Jedną z korzyści terapii neoadjuwantowej jest zmniejszenie wielkości guza, co umożliwi wykonanie operacji oszczędzającej piersi. U 67% kobiet wykonano pełną mastektomię, a u 33% lumpektomię.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności w badaniu Tiwari 2016

Punkt końcowy	n/N (%)
<b>Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)</b> – zdef. jako brak inwazyjnego lub nieinwazyjnego (DCIS/LCIS) guza w piersi i węzłach chłonnych [ypT0ypN0]	
ogółem	37/70 (53%)
w podgrupie chorych z zajęciem węzłów chłonnych potwierdzonym w biopsji (15/36 [42%])	9/16 (60%)
<b>Zmniejszenie zaawansowania klinicznego odnośnie pachowych węzłów chłonnych (the rate of axillary downstaging)</b>	
w podgrupie pacjentek z zajęzłymi węzłami chłonnymi	19/36 (53%)
<b>Rodzaj wykonanego zabiegu operacyjnego (po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego)</b>	
mastektomia	67%
lumpektomia (chirurgia oszczędzająca)	33%

### **Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia oparta na antracyklinach i taksanach (badanie Singh 2017)**

#### **Całkowita odpowiedź patologiczna**

Odpowiedź na leczenie rozumianą jako nieobecność raka inwazyjnego w piersi w ocenie makroskopowej, przy dopuszczalnych zmianach in situ (ypT0/is) stwierdzono u 72% pacjentek. U takiego samego odsetka chorych odnotowano także odpowiedź według bardziej restrykcyjnej definicji ypT0/is ypN0. Mniej pacjentek (53%) uzyskało odpowiedź po terapii neoadjuwantowej definiowaną jako ypT0 i ypT0 ypN0. Brak komórek raka w węzłach chłonnych stwierdzono u 85% pacjentek (w ocenie uwzględniono 26 kobiet).

Tabela 29. Częstość uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej w podgrupie chorych z rakiem piersi HER2+ z badania Singh 2017

Kategoria pCR	n (%)
	dd DoxC → Px + T + P (N = 57)
bpCR (ypT0/is)	41 (72%)
bpCR (ypT0)	30 (53%)
tpCR (ypT0/is ypN0)	41 (72%)
GBG tpCR (ypT0 ypN0)	30 (53%)

Kategoria pCR	n (%)
pCR w węzłach (ypN0)	22/26 (85%)

### **Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia oparta na taksanach oraz antracyklinach (badanie GeparSepto)**

#### **Całkowita odpowiedź patologiczna**

Całkowitą odpowiedź patologiczną rozumianą jako nieobecność raka inwazyjnego i nieinwazyjnego w piersi i węzłach chłonnych pachowych uzyskało blisko 58% pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi. U jeszcze więcej chorych stwierdzono brak tylko raka inwazyjnego w piersiach i węzłach chłonnych pachowych – około 66%.

**Tabela 30. Częstość uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej w podgrupie chorych z rakiem piersi HER2+ z badania GeparSepto**

Kategoria pCR	n (%) [95% CI]		
	P + T + Px lub EC (N = 197)	P + T + nab-Px lub EC (N = 199)	P + T + CTH (łącznie) (N = 396)
ypT0 ypN0	106 (53,8%) [46,8%, 60,8%]	123 (61,8%) [55,1%, 68,6%]	229 (57,8%) [53,0%; 62,7%]
ypT0/is ypN0	124 (62,9%) [56,2%; 69,7%]	138 (69,3%) [62,9%, 75,8%]	262 (66,2%) [61,5%, 70,8%]

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

### **Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs trastuzumab + docetaksel (badanie NeoSphere)**

#### **Zdarzenia niepożądane ogółem**

**Tabela 31. Zdarzenia niepożądane ogółem; badanie NeoSphere**

Punkt końcowy	P+T+Dx		T+Dx		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Cały okres leczenia (neoadjuwant + adjuwant)</b>						
Zdarzenie niepożądane (≥1, dowolne)	107	105 (98)	107	107 (100)	0,98 (0,95; 1,01) p = 0,2464	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2391
Łysienie	107	73 (68)	107	75 (70)	0,97 (0,81; 1,16) p = 0,7673	-0,02 (-0,14; 0,11) p = 0,7672
Neutropenia	107	68 (64)	107	80 (75)	0,85 (0,71; 1,02) p = 0,0782	-0,11 (-0,23; 0,01) p = 0,0735
Nudności	107	71 (66)	107	70 (65)	1,01 (0,84; 1,23) p = 0,8854	0,01 (-0,12; 0,14) p = 0,8853
Biegunka	107	55 (51)	107	41 (38)	1,34 (0,99; 1,82) p = 0,0573	0,13 (0,00; 0,26) p = 0,0522
Zmęczenie	107	35 (33)	107	35 (33)	1,00 (0,68; 1,47) p = 1,0000	0,00 (-0,13; 0,13) p = 1,0000
Wymioty	107	39 (36)	107	31 (29)	1,26 (0,85; 1,85) p = 0,2463	0,07 (-0,05; 0,20) p = 0,2423
Zapalenie błon śluzowych	107	33 (31)	107	28 (26)	1,18 (0,77; 1,81) p = 0,4501	0,05 (-0,07; 0,17) p = 0,4484
Wysypka	107	30 (28)	107	26 (24)	1,15 (0,73; 1,81) p = 0,5346	0,04 (-0,08; 0,16) p = 0,5335
Bóle mięśni	107	25 (23)	107	24 (22)	1,04 (0,64; 1,70) p = 0,8708	0,01 (-0,10; 0,12) p = 0,8708
Astenia	107	29 (27)	107	22 (21)	1,32 (0,81; 2,14) p = 0,2643	0,07 (-0,05; 0,18) p = 0,2600
<b>Okres obserwacji po ukończeniu leczenia</b>						

Punkt końcowy	P+T+Dx		T+Dx		RR (95% CI) p = 0,3298	RD (95% CI) p = 0,3235
	N	n (%)	N	n (%)		
Zdarzenie niepożądane (≥1, dowolne)	107	11 (10)	107	7 (7)		

W fazie leczenia neoadjuwantowego najczęściej (>30% pacjentek w co najmniej jednej z analizowanych grup) obserwowano łysienie, neutropenię, biegunkę i nudności. Pacjentki leczone pertuzumabem częściej niż chore w grupie kontrolnej doświadczały biegunki (46% vs 34%), nudności (38% vs 36%), wysypki (26% vs 21%), zapalenia błon śluzowych (26% vs 21%) i astenii (20,6% vs 17,8%), a rzadziej – łysienia (64% vs 65%), neutropenii (50% vs 63%) i zmęczenia (26% vs 27%). Żadna z różnic nie osiągnęła IS.

W fazie leczenia adjuwantowego najczęściej (>30% pacjentek w co najmniej jednej z analizowanych grup) obserwowano nudności, neutropenię i wymioty. U pacjentek w grupie P+T+Dx częściej niż w grupie T+Dx zgłaszano nudności (53,9% vs 49,5%), wymioty (30,4% vs 20,4%), łysienie (7,8% vs 6,8%), astenię (16,7% vs 14,6%) i zapalenie błon śluzowych (15,7% vs 9,7%). W grupie pertuzumabu rzadziej raportowano zmniejszenie łaknienia (6,9% vs 15,5%), neutropenię (37,3% vs 40,8%), zmęczenie (15,7% vs 20,4%), biegunkę (15,7% vs 16,5%) i popromienne uszkodzenie skóry (18,6% vs 20,4%). Różnice pomiędzy grupami nie były IS.

W całym okresie leczenia (neoadjuwant + adjuwant) w badaniu NeoSphere u większości pacjentek wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane – u 98% chorych w grupie P+T+Dx i wszystkich chorych w grupie T+Dx. Biorąc pod uwagę łącznie cały okres leczenia, u >30% chorych w co najmniej jednej z grup wystąpiły: łysienie, neutropenia, nudności, biegunka, zmęczenie, wymioty i zapalenie błon śluzowych. W grupie P+T+Dx z wyższą częstością niż w grupie T+Dx obserwowano nudności (66% vs 65%), biegunkę (51% vs 38%), wymioty (36% vs 29%), zapalenie błon śluzowych (31% vs 26%), wysypkę (28% vs 24%), bóle mięśni (23% vs 22%) i astenię (27% vs 21%), a rzadziej – łysienie (68% vs 70%) i neutropenię (64% vs 75%). Obserwowane różnice nie były IS.

W okresie obserwacji po ukończeniu leczenia zdarzenia niepożądane zarejestrowano w przypadku 10% pacjentek w grupie P+T+Dx i 7% chorych w grupie T+Dx. Różnica nie była IS.

### **Poważne zdarzenia niepożądane (w 3. lub wyższym stopniu nasilenia)**

W fazie leczenia neoadjuwantowego najczęściej (>5% pacjentek w co najmniej jednej z analizowanych grup) w 3. lub wyższym stopniu nasilenia odnotowywano neutropenię, gorączkę neutropeniczną, leukopenię i biegunkę. Pacjentki leczone pertuzumabem częściej niż chore w grupie kontrolnej doświadczały poważnej gorączki neutropenicznej (8% vs 7%), biegunki (6% vs 4%), astenii (2% vs 0%) i nadwrażliwości na leki (1% vs 0%), a rzadziej - poważną leukopenię (4,7% vs 12,1%), neutropenię (45% vs 57%) i zwiększenie aktywności ALT (0% vs 3%). Różnice nie były IS.

W okresie leczenia adjuwantowego częstość poważnych zdarzeń niepożądanych wynosiła 35% i 26%, odpowiednio w grupie P+T+Dx i T+Dx. Różnice nie były IS. Najczęściej (> 5% pacjentek w co najmniej jednej z analizowanych grup) w 3. lub wyższym stopniu nasilenia odnotowywano neutropenię. W tej fazie terapii u pacjentek w grupie P+T+Dx nieznacznie częściej niż w grupie T+Dx zgłaszano, w co najmniej 3. stopniu nasilenia: neutropenię (24,5% vs 22,3%), leukopenię (2,0% vs 1,0%), popromienne uszkodzenie skóry (2,0% vs 1,9%) i biegunkę (1,0% vs 0,0%), a rzadziej – poważną granulocytopenię (0,0% vs 1,0%), wymioty (0,0% vs 2,9%), astenię (0% vs 1%) i nudności (1,0% vs 1,9%). Różnice nie były IS.

W całym okresie leczenia (neoadjuwant + adjuwant) u większości pacjentek w badaniu NeoSphere wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w 3. stopniu nasilenia lub wyższym – u 73% i 81% chorych, odpowiednio w grupie P+T+Dx i T+Dx. U >5% chorych w co najmniej jednej z grup w 3. lub wyższym stopniu nasilenia wystąpiły: neutropenia, gorączka neutropeniczna, leukopenia, nieregularne miesiączkowanie i biegunka. W grupie P+T+Dx z wyższą częstością niż w grupie T+Dx odnotowywano poważne: gorączkę neutropeniczną (11% vs 9%), biegunkę (7% vs 4%) i astenię (2% vs 1%), a rzadziej – neutropenię (55% vs 66%), leukopenię (6% vs 12%), nieregularne miesiączkowanie (4% vs 6%) i wymioty (0% vs 3%). Różnice nie były IS. Poza omówionymi, najczęściej obserwowanymi poważnymi AEs, pozostałe zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia występowały w okresie leczenia nie częściej niż u 1 lub 2 pacjentek w grupie P+T+Dx lub T+Dx, a różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były IS. Nie odnotowano żadnego zdarzenia niepożądanego w 5. stopniu nasilenia. Po ukończeniu uzupełniającej chemioterapii, w trakcie stosowania trastuzumabu w monoterapii, częstość poważnych zdarzeń niepożądanych spadła do poziomu 7,8-10,6% w poszczególnych grupach (informacja podana dla wszystkich 4 ramion badania łącznie), przy czym częstość żadnego ze zdarzeń nie przekroczyła 5%.

### Ciężkie zdarzenia niepożądane

W fazie leczenia neoadjuwantowego badania NeoSphere u chorych leczonych pertuzumabem ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadziej, niż u chorych w grupie kontrolnej; odpowiednio 10% vs 17%. Różnica ta nie była istotna statystycznie. Ciężkim zdarzeniem niepożądanym najczęściej (u >5% chorych w co najmniej jednej z analizowanych grup) raportowanym w tej fazie leczenia była gorączka neutropeniczna. Pacjentki leczone pertuzumabem częściej niż chore w grupie kontrolnej doświadczały ciężkiej neutropenii (4% vs 1%), a rzadziej – ciężkiej gorączki neutropenicznej (6% vs 7%) i biegunki (0% vs 2%). W grupie P+T+Dx odnotowano również pojedynczy przypadek nadostre-go zapalenia wątroby – zakończony zgonem (1% vs 0%) oraz pojedynczy przypadek zakażenia z neutropenią (1% vs 0%), a w grupie T+Dx – przypadek posocznicy neutropenicznej (0% vs 1%). Żadna z różnic nie była IS.

W okresie leczenia adjuwantowego częstość żadnego z SAEs nie przekroczyła 3%. U chorych leczonych pertuzumabem ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano w tym okresie częściej niż u chorych w grupie kontrolnej; odpowiednio 10,8 vs 4,9%. Różnica ta nie była IS. U pacjentek w grupie P+T+Dx częściej niż w grupie T+Dx zgłaszano ciężką neutropenię (2% vs 0%) i ciężkie upośledzenie czynności lewej komory serca (2% vs 0%), a rzadziej – ciężką gorączkę neutropeniczną (2,0% vs 2,9%) i zakażenie z neutropenią (0,0% vs 1,0%). Opisane różnice nie były IS.

W całym okresie leczenia (neoadjuwant + adjuwant) wystąpienie co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego odnotowano u 21% i 20% pacjentek, odpowiednio w grupie P+T+Dx i T+Dx. Różnica nie była IS. Najczęściej (>5% chorych w co najmniej jednej z analizowanych grup) w okresie leczenia obserwowano gorączkę neutropeniczną i neutropenię. W grupie P+T+Dx z wyższą częstością niż w grupie T+Dx odnotowywano ciężką neutropenię (6% vs 1%), upośledzenie czynności lewej komory (3% vs 0%) i ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek (2% vs 0%), a z niższą częstością – ciężką gorączkę neutropeniczną (7% vs 9%), biegunkę (0% vs 2%) i zakażenie rany (0% vs 2%). W grupie pertuzumabu odnotowano ponadto jeden zgon (1% vs 0%) i ciężką nadwrażliwość na leki u jednej pacjentki (1% vs 0%) a w grupie kontrolnej – pojedyncze przypadki zapalenia wyrostka robaczkowego (0% vs 1%) i ciężkiego płamienia (0% vs 1%). Żadna z opisanych różnic nie była IS.

Tabela 32. Ciężkie zdarzenia niepożądane; badanie NeoSphere

Badanie	P+T+Dx		T+Dx		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Cały okres leczenia (neoadjuwant + adjuwant)</b>						
Ciężkie zdarzenie niepożądane (liczba zdarzeń)	107	31	107	25	nd.	nd.
Dowolne (≥1) SAE	107	22 (21)	107	21 (20)	1,05 (0,61; 1,79) p = 0,8646	0,01 (-0,10; 0,12) p = 0,8645
Gorączka neutropeniczna	107	8 (7)	107	10 (9)	0,80 (0,33; 1,95) p = 0,6232	-0,02 (-0,09; 0,06) p = 0,6221
Neutropenia	107	6 (6)	107	1 (1)	6,00 (0,73; 49,00) p = 0,0945	0,05 (0,00; 0,09) p = 0,0526
Gorączka	107	1 (1)	107	1 (1)	1,00 (0,06; 15,78) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Biegunka	107	0 (0)	107	2 (2)	0,20 (0,01; 4,12) p = 0,2970	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2391
Upośledzenie czynności lewej komory	107	3 (3)	107	0 (0)	7,00 (0,37; 133,90) p = 0,1962	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1244
Zapalenie wyrostka robaczkowego	107	0 (0)	107	1 (1)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Zakażenie z neutropenią	107	1 (1)	107	1 (1)	1,00 (0,06; 15,78) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Nadwrażliwość na leki	107	1 (1)	107	0 (0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Płamienie ( <i>metrorrhagia</i> )	107	0 (0)	107	1 (1)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	107	2 (2)	107	0 (0)	5,00 (0,24; 102,93) p = 0,2970	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2391

Badanie	P+T+Dx		T+Dx		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Zakażenie rany	107	0 (0)	107	2 (2)	0,20 (0,01; 4,12) p = 0,2970	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2391
Inne	107	9 (8)	107	6 (6)	1,50 (0,55; 4,07) p = 0,4257	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4211
Zgon	107	1 (1)	107	0 (0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728

### Kardiologiczne zdarzenia niepożądane

W okresie leczenia neoadjuwantowego częstość kardiologicznych zdarzeń niepożądanych była niska i nie różniła się istotnie między analizowanymi grupami. Zarówno upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca, jak i obniżenie LVEF do < 50% i o  $\geq 10$  p.p. względem wartości wyjściowej wystąpiła u 3% pacjentek otrzymujących pertuzumab i 1% chorych bez takiej terapii. Nie stwierdzono przypadku upośledzenia czynności lewej komory lub zastoinowej niewydolności serca w  $\geq 3$  stopnia. Odsetki te wzrosły nieznacznie (do odpowiednio 8% vs 2%, oraz 1 przypadku upośledzenia czynności lewej komory lub zastoinowej niewydolności serca w  $\geq 3$  stopnia w grupie pertuzumabu) w analizie uwzględniającej okres terapii neoadjuwantowej, adjuwantowej, jak i obserwację po leczeniu, jednak różnice między grupami pozostały NS.

Tabela 33. Kardiologiczne zdarzenia niepożądane; badanie NeoSphere

Badanie	P+T+Dx		T+Dx		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Cały okres obserwacji (neoadjuwant + adjuwant + obserwacja po leczeniu)						
Upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca	107	9 (8)	107	2 (2)	4,50 (1,00; 20,34) p = 0,0507	<b>0,07 (0,01; 0,12)</b> p = <b>0,0284</b> ; NNH = 16 (9; 145)
Upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca w $\geq 3$ st. nasilenia	107	1 (1)	107	0 (0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Obniżenie LVEF do <50% i o $\geq 10$ p.p. względem wartości wyjściowej	107	9 (8)	107	2 (2)	4,50 (1,00; 20,34) p = 0,0507	<b>0,07 (0,01; 0,12)</b> p = <b>0,0284</b> ; NNH = 16 (9; 145)

### Zgony

Tabela 34. Zgony; badanie NeoSphere

Przyczyna zgonu	P+T+Dx N = 107	T+Dx N = 107	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Cały okres obserwacji (neoadjuwant + adjuwant + obserwacja po leczeniu)				
Zgony łącznie	8 (7,5)	6 (5,6)	1,33 (0,48; 3,71) p = 0,5819	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,5801

Ogółem w 5-letniej obserwacji w badaniu NeoSphere, zmarło 8 (7,5%) chorych w grupie P+T+Dx i 6 (5,6%) chorych w grupie T+Dx. Większość zgonów nastąpiła w wyniku progresji raka piersi, w fazie obserwacji po ukończeniu leczenia.

Jeden zgon w badaniu NeoSphere uznano za zdarzenie niepożądane o możliwym związku z leczeniem – śmierć wystąpiła w grupie P+T+Dx, w wyniku nadostrego zapalenia wątroby, w okresie leczenia neoadjuwantowego. W publikacji podano informację, że stosowanie docetakselu jest związane z rzadkim występowaniem śmiertelnych przypadków zapalenia wątroby. Pozostałe zgony sklasyfikowano jako niezwiązane z badanym leczeniem lub o nieznanym związku z leczeniem.

Różnice pomiędzy grupami nie były IS dla zgonów rozpatrywanych ogółem, z podziałem na fazy leczenia, ani względem wyróżnionych przyczyn.

## Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego

Tabela 35. Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego; badanie NeoSphere

Okres obserwacji	P+T+Dx N = 107	T+Dx N = 107	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Cały okres leczenia (neoadjuwant + adjuwant)	5 (5)	0 (0)	11,00 (0,62; 196,50) p = 0,1030	<b>0,05 (0,003; 0,090)</b> p = <b>0,0348</b>

W przypadku 5 pacjentek (4,7%) w grupie P+T+Dx leczenie zostało wycofane z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – upośledzenia czynności lewej komory (n = 3), nadwrażliwości na leki (n = 1) oraz uwięźnięcia przepukliny brzusznej (n = 1). Oceniany punkt końcowy nie wystąpił u żadnej pacjentki w grupie T+Dx. Różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

### Pertuzumab + trastuzumabem + chemioterapia oparta na taksanach oraz antracyklinach lub karboplatynie (badanie TRYPHAENA)

#### Upośledzenie czynności lewej komory serca (LVSD)

Upośledzenie czynności lewej komory serca (w ocenie badaczy) było jednym z głównych punktów końcowych próby TRYPHAENA. W okresie leczenia neoadjuwantowego, częstość występowania LVSD bez względu na stopień była niska i wyniosła od 2,6% w ramieniu C, do 5,6% w ramieniu A. Objawowe LVSD stwierdzono u dwóch chorych (duszność oraz zmęczenie) w ramieniu B, częstość tego zdarzenia wyniosła 2,7% (95% CI: 0,3%; 9,3%). Należy zaznaczyć, że jedna z tych dwóch pacjentek doświadczyła zdarzenia podczas pierwszych 3 cykli, w których podawano samą chemioterapię bez pertuzumabu. Oba stwierdzone przypadki ustąpiły po wycofaniu leczenia i zastosowaniu odpowiednich leków dla danego zdarzenia.

Częstość LVSD w okresie leczenia adjuwantowego była nieco wyższa niż w okresie terapii neoadjuwantowej i wyniosła od 4,5% do 7,7%, natomiast w dalszym okresie obserwacji zdarzenia LVSD obserwowano tylko w pojedynczych przypadkach (1,4%-2,7%). Objawowe LVSD były bardzo rzadkie – stwierdzono je u 1 chorej w trakcie leczenia adjuwantowego oraz u 1 w dalszym okresie obserwacji.

W doniesieniu konferencyjnym Schneeweiss 2016 przedstawiono dane z dłuższego okresu obserwacji, niż w głównej publikacji (mediana około 60 miesięcy). Zdarzenia LVSD ogółem stwierdzono u 2/72 (2,8%) kobiet z ramienia A, 3/75 (4,0%) kobiet w ramieniu B, oraz u 4/76 (5,3%) pacjentek z ramienia C. Wśród tych chorych, tylko jedna pacjentka doświadczyła objawowego LVSD.

Tabela 36. Upośledzenie czynności lewej komory serca (LVSD); badanie TRYPHAENA

Okres leczenia	n (%) [95% CI]			RR (95% CI)		RD (95% CI)	
	Ramię A	Ramię B	Ramię C	A vs C	B vs C	A vs C	B vs C
<b>LVSD (każdego stopnia)</b>							
<b>Leczenie neoadjuwantowe (N = 72 vs 75 vs 76)</b>	4 (5,6%) [1,5%; 13,6%]	3 (4,0%) [0,8%; 11,2%]	2 (2,6%) [0,3%; 9,2%]	2,11 (0,40; 11,18) p = 0,3795	1,52 (0,26; 8,84) p = 0,6411	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3705	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6386
<b>Leczenie adjuwantowe (N = 68 vs 65 vs 67)</b>	4 (5,9%) [1,6%; 14,4%]	5 (7,7%) [2,5%; 17,0%]	3 (4,5%) [0,9%; 12,5%]	1,31 (0,31; 5,65) p = 0,7138	1,72 (0,43; 6,90) p = 0,4455	0,01 (-0,06; 0,09) p = 0,7124	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4397
<b>Dalsza obserwacja (mediana 20-21 m-cy) (N = 70 vs 75 vs 74)</b>	1 (1,4%) [0,0%; 7,7%]	2 (2,7%) [0,3%; 9,3%]	1 (1,4%) [0,0%; 7,3%]	1,06 (0,07; 16,58) p = 0,9684	1,97 (0,18; 21,30) p = 0,5755	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9685	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5664
<b>Dalsza obserwacja (mediana ok. 61 m-cy) (N = 72 vs 75 vs 76)</b>	2 (2,8%)	3 (4,0%)	4 (5,3%)	0,53 (0,10; 2,79) p = 0,4523	0,76 (0,18; 3,28) p = 0,7130	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,4389	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,7117

#### Zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)

W badaniu TRYPHAENA jako jeden z głównych punktów końcowych rozpatrywano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) o  $\geq 10$  punktów procentowych w porównaniu do wartości wyjściowej, do  $< 50\%$ . W trakcie leczenia neoadjuwantowego opisywane zdarzenie niepożądane występowało rzadko – najmniejszy odsetek chorych ze zmniejszeniem LVEF o  $\geq 10$  p.p. do  $< 50\%$  odnotowano w ramieniu C,

w którym wyniósł 3,9% (95% CI: 0,8%; 11,1%). W pozostałych ramionach odsetek ten był zbliżony i wyniósł 5,6% (95% CI: 1,5%; 13,6%) w ramieniu A oraz 5,3% (95% CI: 1,5%; 13,1%) w ramieniu B.

W dalszych okresach leczenia częstość występowania opisywanego zdarzenia niepożądanego pozostawała niska, z częstością 2,7% do około 6%, jedynie w grupie B podczas leczenia adjuwantowego odnotowano wyższą wartość tego odsetka, która wyniosła 12,3% (95% CI: 5,5%; 22,8%). W dłuższym okresie obserwacji (Schneeweiss 2016, mediana około 60 miesięcy) opisywane zmniejszenie LVEF odnotowano łącznie u 8 (11,1%) kobiet z ramienia A, 12 (16,0%) chorych z ramienia B oraz 9 (11,8%) kobiet z ramienia C.

Tabela 37. Zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF); badanie TRYPHAENA

Okres leczenia	n (%) [95% CI]			RR (95% CI)		RD (95% CI)	
	Ramię A	Ramię B	Ramię C	A vs C	B vs C	A vs C	B vs C
<b>Zmniejszenie LVEF <math>\geq</math> 10 p.p do &lt; 50%</b>							
<b>Leczenie neoadjuwantowe (N = 72 vs 75 vs 76)</b>	4 (5,6%) [1,5%; 13,6%]	4 (5,3%) [1,5%; 13,1%]	3 (3,9%) [0,8%; 11,1%]	1,41 (0,33; 6,07) p = 0,6468	1,35 (0,31; 5,83) p = 0,6867	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,6462	0,01 (-0,05; 0,08) p = 0,6856
<b>Leczenie adjuwantowe (N = 68 vs 65 vs 67)</b>	4 (5,9%) [1,6%; 14,4%]	8 (12,3%) [5,5%; 22,8%]	3 (4,5%) [0,9%; 12,5%]	1,31 (0,31; 5,65) p = 0,7138	2,75 (0,76; 9,91) p = 0,1222	0,01 (-0,06; 0,09) p = 0,7124	0,08 (-0,02; 0,17) p = 0,1024
<b>Dalsza obserwacja (mediana 20-21 m-cy) (N = 70 vs 75 vs 74)</b>	3 (4,3%) [0,9%; 12,0%]	4 (5,3%) [1,5%; 13,1%]	2 (2,7%) [0,3%; 9,4%]	1,59 (0,27; 9,21) p = 0,6075	1,97 (0,37; 10,45) p = 0,4241	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,6059	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,4121
<b>Dalsza obserwacja (mediana ok. 61 m-cy) (N = 72 vs 75 vs 76)</b>	8 (11,1%)	12 (16,0%)	9 (11,8%)	0,94 (0,38; 2,30) p = 0,8892	1,35 (0,61; 3,02) p = 0,4628	-0,01 (-0,11; 0,10) p = 0,8890	0,04 (-0,07; 0,15) p = 0,4599

### Ciężkie zdarzenia niepożądane

W trakcie leczenia neoadjuwantowego ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowywano najczęściej w ramieniu C (35,5%), w dalszej kolejności w ramieniu A (27,8%) oraz w ramieniu B (20,0%). Najczęściej obserwowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym była gorączka neutropeniczna (13,9% w ramieniu A, 5,3% w ramieniu B oraz 14,5% w ramieniu C), przy czym w ramieniu B występowała znacznie rzadziej niż w pozostałych ramionach. Neutropenia oraz biegunka klasyfikowane jako SAEs występowały u 1,3-5,3% kobiet.

Autorzy publikacji podali, że w trakcie leczenia adjuwantowego ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u  $\leq$  2 pacjentek w każdym z ramion.

Tabela 38. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych; badanie TRYPHAENA

	n (%)			RR (95% CI)		RD (95% CI)	
	Ramię A N = 72	Ramię B N = 75	Ramię C N = 76	A vs C	B vs C	A vs C	B vs C
<b>Ogółem</b>	20 (27,8%)	15 (20,0%)	27 (35,5%)	0,78 (0,48; 1,26) p = 0,3151	<b>0,56</b> <b>(0,33; 0,97)</b> <b>p = 0,0387</b>	-0,08 (-0,23; 0,07) NNT = 7 (4; 69) p = 0,3090	<b>-0,16</b> <b>(-0,30; -0,01)</b> <b>p = 0,0305</b>
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	10 (13,9%)	4 (5,3%)	11 (14,5%)	0,96 (0,43; 2,12) p = 0,9188	0,37 (0,12; 1,11) p = 0,0750	-0,01 (-0,12; 0,11) p = 0,9188	-0,09 (-0,19; 0,00) p = 0,0568
<b>Neutropenia</b>	2 (2,8%)	3 (4,0%)	1 (1,3%)	2,11 (0,20; 22,78) p = 0,5381	3,04 (0,32; 28,57) p = 0,3307	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5315	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,3043
<b>Biegunka</b>	1 (1,4%)	3 (4,0%)	4 (5,3%)	0,26 (0,03; 2,31) p = 0,2283	0,76 (0,18; 3,28) p = 0,7130	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1829	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,7117

### Zgony

W trakcie leczenia neoadjuwantowego w ramach badania TRYPHAENA nie stwierdzono żadnego zgonu. Jedna pacjentka (ramię A) zmarła w fazie dalszej obserwacji z powodu progresji choroby na etapie leczenia adjuwantowego. Kolejne 5 zgonów odnotowano w fazie dalszego leczenia, wszystkie w wyniku nawrotu choroby (1 w ramieniu A, 2 w ramieniu B oraz 2 w ramieniu C).

### Poszczególne zdarzenia niepożądane

Wśród zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień ciężkości, najczęściej obserwowano biegunkę, łysienie, nudności oraz neutropenię – każde z nich stwierdzano u więcej niż połowy pacjentek w jednym z ocenianych ramion. Niedokrwistość oraz zaparcia występowały rzadziej w grupie C (8% dla obu zdarzeń vs 19-37% w pozostałych ramionach).

Spośród zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu ciężkości lub wyższym, najczęściej obserwowano neutropenię (> 50% pacjentek), gorączkę neutropeniczną oraz leukopenię. Ogółem można stwierdzić większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w  $\geq 3$ . stopniu ciężkości lub wyższym w ramieniu C, w porównaniu do pozostałych ramion – częstość występowania biegunki, niedokrwistości, trombocytopenii, wymiotów, nadwrażliwości na leki, zmęczenia oraz wzrostu aktywności ALT wynosiła od 3,9% do 11,8% w tym ramieniu, podczas gdy w pozostałych ramionach zdarzenia obserwowano rzadko (1-2 przypadków niedokrwistości oraz nadwrażliwości na leki).

W trakcie leczenia adjuwantowego najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były urazy skóry w wyniku napromieniowania oraz bóle stawów, które wystąpiły u > 10% chorych. Wśród zdarzeń niepożądanych w stopniu ciężkości  $\geq 3$ ., najczęściej odnotowywano neutropenię (< 5%).

### **Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia oparta na taksanach i karboplatynie lub taksanach i antracyklinach (badanie TRAIN-2)**

#### **Hematologiczne zdarzenia niepożądane**

Najczęstszym hematologicznym AE 3-4. stopnia była neutropenia, którą stwierdzono u połowy wszystkich chorych (51% vs 53%). Neutropenia 4. stopnia była częstsza (16% vs 4%) w ramieniu B (wynik NS p = 0,06). Niedokrwistość 3. stopnia wystąpiła u 13% chorych z ramienia A i 25% pacjentek z ramienia B. Nie odnotowano niedokrwistości 4. stopnia. Trombocytopenię 3-4. stopnia raportowano u 13% (n = 7) i 18% (n = 10) pacjentek, odpowiednio z ramion A i B (głównie w czasie cykli chemioterapii PTC). Gorączka neutropeniczna wystąpiła tylko w ramieniu B u 5 pacjentek (9%). W czasie pierwszych 3 cykli (w czasie których podawano chemioterapię FEC + trastuzumab i pertuzumab) raportowano ją u 4 chorych (7%), a w trakcie cykli 4-9 u jednej pacjentki (2%).

U jednej pacjentki po 3 cyklach chemioterapii FEC-T i pertuzumabu oraz 2 cyklach chemioterapii PTC i pertuzumabu rozpoznano ostrą białaczkę szpikową, którą uznano za potencjalnie związaną z leczeniem, mimo iż czas od rozpoczęcia chemioterapii był bardzo krótki. Jednakże analiza cytogenetyczna wykazała inwersję chromosomu 16, która jest opisywana jako zdarzenie związane ze stosowaniem inhibitorów topoizomerazy II, takimi jak antracykliny.

#### **Kardiotoksyczność**

Zdarzenia niepożądane związane z sercem i układem krążenia raportowano rzadko. Najniższe wartości LVEF w ramieniu A wyniosły 32%-72% i 45%-76% w ramieniu B. U jednej pacjentki z ramienia A z istniejącymi wieloma czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wystąpił ostry zawał serca i spadek LVEF do wartości 32% (zmniejszenie frakcji wyrzutowej 3. stopnia). Miesiąc później u tej pacjentki stwierdzono udar mózgu. Zakończono u niej leczenie adjuwantowe i wykonano wcześniejszą operację. Poza tym przypadkiem, u chorych nie odnotowano innych zdarzeń kardiotoksycznych  $\geq 3$ . stopnia.

Jedenaście procent chorych (95% CI: 4%; 22%) z ramienia A i 24% (95% CI: 13%; 37%) pacjentek z ramienia B doświadczyło bezobjawowej redukcji wartości LVEF 2. stopnia (LVEF 50-40% lub 10-19% redukcja). Spośród 7 pacjentek z LVEF poniżej 50% w okresie leczenia, u 3 wartość utrzymała się na tym poziomie w czasie ostatniego pomiaru wykonanego przed operacją (LVEF 46% u 2 chorych i 32% u jednej pacjentki z zawałem serca). U jednej pacjentki raportowano zaburzenia rytmu serca z częstoskurczem nadkomorowym, który po adenozylinie powrócił do rytmu zatokowego – zdarzenie to nie zostało uznane za związane z leczeniem.

#### **Niehematologiczne zdarzenia niepożądane**

Najczęstszym raportowanym AEs 3-4. stopnia była biegunka – wystąpiła u 18% chorych z ramienia A i 5% pacjentek z ramienia B, p = 0,07 (nie stwierdzono biegunki o nasileniu 4. stopnia). Biegunka wystąpiła na wczesnym etapie terapii (u 5% chorych po pierwszym cyklu) i u żadnej pacjentki nie była przyczyną redukcji dawek otrzymywanych leków. Odwodnienie 3. stopnia stwierdzono u 2 pacjentek (po 1 w każdym z ramion). Neuropatia obwodowa 3. stopnia wystąpiła ogółem u 9% chorych (2. stopnia u 52%), przeważnie na późniejszym etapie leczenia. Ogółem ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane, wymagające hospitalizacji raportowano u 24% chorych – ich częstość nie różniła się między grupami. Większość z nich była związana z gorączką neutropeniczną lub biegunką.



Tabela 39. Zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia odnotowane w badaniu TRAIN-2

Zdarzenie niepożądane	Ramię A (N = 55)		Ramię B (N = 55)		Ocena istotności dla AEs $\geq 3$ stopnia	Obliczenia własne wnioskowcy	
	3. stopnia, n (%)	4. stopnia, n (%)	3. stopnia, n (%)	4. stopnia, n (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
<b>Hematologiczne AEs, ogółem</b>							
niedokrwistość	7 (13%)	0 (0%)	14 (25%)	0 (0%)	p = 0,14	0,50 (0,22; 1,14) p = 0,1003	-0,13 (-0,27; 0,02) p = 0,0853
neutropenia	26 (47%)	2 (4%)	20 (36%)	9 (16%)	p = 1,00	0,97 (0,67; 1,38) p = 0,8487	-0,02 (-0,20; 0,17) p = 0,8486
trombocytopenia	6 (11%)	1 (2%)	7 (13%)	3 (5%)	p = 0,60	0,70 (0,29; 1,71) p = 0,4325	-0,05 (-0,19; 0,08) p = 0,4274
gorączka neutropeniczna	0 (0%)	0 (0%)	5 (9%)	0 (0%)	p = 0,06	0,09 (0,01; 1,61) p = 0,1017	<b>-0,09 (-0,17; -0,01)</b> <b>p = 0,0293</b>
<b>Niehematologiczne AEs, ogółem</b>							
podwyższona aktywność ALT/AST	5 (9%)	0 (0%)	3 (5%)	0 (0%)	p = 0,72	1,67 (0,42; 6,64) p = 0,4687	0,04 (-0,06; 0,13) p = 0,4617
reakcje nadwrażliwości	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 0,50	5,00 (0,25; 101,81) p = 0,2952	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,2305
biegunka	10 (18%)	0 (0%)	3 (5%)	0 (0%)	p = 0,07	3,33 (0,97; 11,46) p = 0,0560	<b>0,13 (0,01; 0,25)</b> <b>p = 0,0350</b>
zmniejszenie frakcji wyrzutowej <sup>2</sup>	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 1,00	3,00 (0,12; 72,08) p = 0,4982	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4665
zaburzenia elektrolitowe <sup>3</sup>	3 (5%)	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	p = 0,36	4,00 (0,46; 34,66) p = 0,2083	0,05 (-0,02; 0,13) p = 0,1660
zmęczenie	4 (7%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	p = 0,68	2,00 (0,38; 10,47) p = 0,4119	0,04 (-0,05; 0,12) p = 0,3996
zakażenia (w jakimkolwiek miejscu) <sup>4</sup>	2 (4%)	0 (0%)	4 (7%)	0 (0%)	p = 0,68	0,50 (0,10; 2,62) p = 0,4119	-0,04 (-0,12; 0,05) p = 0,3996
neuropatia obwodowa	3 (5%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	p = 1,00	1,50 (0,26; 8,63) p = 0,6497	0,02 (-0,06; 0,10) p = 0,6468
omdlenie	4 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 0,12	9,00 (0,50; 163,27) p = 0,1373	0,07 (0,00; 0,15) p = 0,0585

### **Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia oparta na karboplatynie – ocena w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie Tiwari 2016)**

Ogółem terapia neoadjuwantowa pertuzumabem i trastuzumabem wraz z chemioterapią była dobrze tolerowana. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi była biegunka i zmęczenie, odnotowane odpowiednio u 47% i 42,8% chorych. Z powodu AEs związanych z chemioterapią 5,7% pacjentek było hospitalizowanych. Większość odnotowanych AEs miała łagodne nasilenie. Spośród poważnych AEs odnotowano: cytopenie u 2 chorych (2,8%), biegunkę i nudności/wymioty u pojedynczych pacjentek (1,4%).

Częstość występowania gorączki neutropenicznej była niska (2,8%), co wynikało z profilaktycznego podawania pegfilgrastimu drugiego dnia każdego cyklu terapii.

Przed rozpoczęciem leczenia LVEF  $>55\%$  wartości oczekiwanej stwierdzono u 94% chorych. U żadnej pacjentki nie stwierdzono objawowych zaburzeń czynności skurczowej lewej komory serca w czasie terapii P+T+CTH. Bezobjawowe zmniejszenie LVEF o  $>10\%$  stwierdzono u 4% chorych, które w dalszym okresie wróciło do normy.

Tabela 40. Zdarzenia niepożądane bez względu na nasilenie; badanie Tiwari 2016

Zdarzenie niepożądane	n/N (%)
biegunka	33/70 (47%)
zmęczenie	30/70 (42,8%)
hospitalizacja z powodu AEs związanych z chemioterapią	4/70 (5,7%)
gorączka neutropeniczna	2/70 (2,8%)
objawowe zaburzenia czynności skurczowej lewej komory serca	0/70 (0%)
bezobjawowe zmniejszenie LVEF o > 10%	3/70 (4%)

**Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia oparta na antracyklinach i taksanach (badanie Singh 2017)**

W badaniu nie podano informacji na temat bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, z wyjątkiem informacji o zakończeniu terapii paklitaksemem u 6 chorych. Powodem przerwania tej chemioterapii było: zapalenie płuc (n = 2), reakcja alergiczna (n = 2), nawracające zapalenie tkanki łącznej ręki po wynaczynieniach spowodowanych wcześniejszym stosowaniem antracyklin (n = 1) oraz preferencji pacjentki (n = 1). Ponadto u jednej pacjentki po pierwszym cyklu dd DoxC rozwinął się zespół Stevens-Johnson'a, pacjentka nie otrzymała powtórnego leczenia. U jednej chorej po 3 cyklach wystąpił obrzęk i złuszczenie naskórka palców rąk, które doprowadziło do zakończenia terapii dd DoxC.

**Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia oparta na taksanach oraz antracyklinach (badanie GeparSepto)**

Ogółem jakiegokolwiek AEs odnotowano u wszystkich pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi, natomiast zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia stwierdzono u 85,4% chorych. Ciężkie AEs zaobserwowano u 26,3% pacjentek. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w jakimkolwiek stopniu były niedokrwistość (94,2%), leukopenia (92,9%) i neutropenia (85,9%). Z kolei w co najmniej 3. stopniu najczęściej odnotowano neutropenię (63,9%), leukopenię (48,2%) i biegunkę (7,6%).

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania terapii taksanami u 10,6% pacjentek i schematem EC u 2,3% chorych. 6 pacjentek przerwało leczenie pertuzumabem przed zakończeniem lub przerwaniem chemioterapii z powodu kardi toksyczności (1 chora) i innej niehematologicznej toksyczności (5 chorych), z kolei 2 chore przerwały oba leki anty-HER2 (kardi toksyczność i toksyczność niehematologiczna). W podgrupie chorych z rakiem piersi HER2-dodatnim odnotowano 1 zgon na skutek obniżenia wartości LVEF do zakresu 30-40%.

Zgodnie z obliczeniami przeprowadzonymi przez autorów raportu, w podgrupie pacjentek, którym podawano paklitaksel, w odniesieniu do chorych leczonych nabpaklitaksemem odnotowano istotnie mniejszą częstość występowania zmęczenia i astenii, biegunki, zespołu ręka-stopa, obwodowej neuropatii sensorycznej oraz leukopenii i obwodowej neuropatii sensorycznej, obu  $\geq 3$ . stopnia. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi schematami leczenia.

Tabela 41. Liczba i odsetek chorych z rakiem piersi HER2+ z poszczególnymi AEs w jakimkolwiek stopniu; badanie GeparSepto

Zdarzenie niepożądane	P + T + Px lub EC, N = 198	P + T + nab-Px lub EC, N = 198	P + T + CTH (łącznie), N = 396
	n (%)		
Jakiegokolwiek AEs	bd.	bd.	396 (100%)
Ciężkie AEs	bd.	bd.	104 (26,3%)
Niedokrwistość	184 (92,9%)	189 (95,5%)	373 (94,2%)
Leukopenia	180 (90,9%)	188 (94,9%)	368 (92,9%)
Neutropenia	162 (81,8%)	178 (89,9%)	340 (85,9%)

Zdarzenie niepożądane	P + T + Px lub EC, N = 198	P + T + nab-Px lub EC, N = 198	P + T + CTH (łącznie), N = 396
	n (%)		
Gorączka neutropeniczna	10 (5,1%)	15 (7,6%)	25 (6,3%)
Trombopenia	57 (28,8%)	56 (28,3%)	113 (28,5%)
Zwiększone stężenie bilirubiny	12 (6,1%)	6 (3,0%)	18 (4,5%)
Zwiększona aktywność AP	48 (24,2%)	54 (27,3%)	102 (25,8%)
Zwiększona aktywność AST	83 (41,9%)	80 (40,4%)	163 (41,2%)
Zwiększona aktywność ALT	119 (60,1%)	127 (64,1%)	246 (62,1%)
Zwiększone stężenie kreatyniny	23 (11,6%)	20 (10,1%)	43 (10,9%)
Zmęczenie i astenia	146 (73,7%)	164 (82,8%)	310 (78,3%)
Ból głowy	51 (25,8%)	64 (32,3%)	115 (29,0%)
Nudności	139 (70,2%)	151 (76,3%)	290 (73,2%)
Wymioty	46 (23,2%)	44 (22,2%)	90 (22,7%)
Zapalenie błony śluzowej, zapalenie jamy ustnej, zapalenie przełyku	118 (59,6%)	128 (64,6%)	246 (62,1%)
Biegunka	151 (76,3%)	168 (84,8%)	319 (80,6%)
Jadłowstręt	48 (24,2%)	44 (22,2%)	92 (23,2%)
Niedociśnienie tętnicze	18 (9,1%)	30 (15,2%)	48 (12,1%)
Łysienie	187 (94,4%)	187 (94,4%)	374 (92,8%)
Wysypka plamisto-grudkowa	78 (39,4%)	87 (43,9%)	165 (41,7%)
Zespół ręka-stopa	43 (21,7%)	62 (31,1%) <sup>^</sup>	105 (26,5%)
Reakcje alergiczne	47 (23,7%)	33 (16,7%)	80 (20,2%)
Obwodowa neuropatia sensoryczna	126 (63,6%)	160 (80,8%)	286 (72,2%)
Ból stawów	66 (33,3%)	60 (30,3%)	126 (31,8%)
Ból mięśni	47 (23,7%)	53 (26,8%)	100 (25,3%)
Krwawienie z nosa	94 (47,5%)	92 (46,5%)	186 (47,0%)
Duszność	38 (19,2%)	33 (16,7%)	71 (17,9%)
Gorączka bez neutropenii	39 (19,7%)	48 (24,2%)	87 (22,0%)
Zakażenie	104 (52,5%)	119 (60,1%)	223 (56,3%)
Jakiegolwiek AEs związane z nerwami czaszkowymi	1 (0,5%)	2 (1,0%)	3 (0,8%)
Anafilaksja	1 (0,5%)	1 (0,5%)	2 (0,5%)

Zdarzenie niepożądane	P + T + Px lub EC, N = 198	P + T + nab-Px lub EC, N = 198	P + T + CTH (łącznie), N = 396
	n (%)		
Obrzęk płamki	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Obniżenie LVEF o $\geq 10\%$ do wartości < 50%	6 (3,0%)	2 (1,0%)	8 (2,0%)
ALT lub AST > 3 × GGN związane z leczeniem	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,3%)
Zastoinowa niewydolność serca	2 (1,0%)	2 (1,0%)	4 (1,0%)
Niehematologiczne AEs	bd.	bd.	396 (100%)
Hematologiczne AEs	bd.	bd.	390 (98,5%)
Jakiegokolwiek inne AEs	174 (87,9%)	184 (92,9%)	358 (90,4%)

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

###### Publikacja Mortimer 2014

W publikacji Mortimer 2014 podano, że pomiędzy marcem a październikiem 2014 roku w ośrodku City of Hope Comprehensive Cancer Center (USA) zidentyfikowano 18 kobiet z nietypową infekcją gronkowcową skóry lub paznokci podczas terapii pertuzumabem – 12 (67%) z nich otrzymywało lek w terapii neoadjuwantowej, 4 (22%) w ramach terapii adjuwantowej, natomiast 2 (11%) kobiety otrzymywały pertuzumab w leczeniu choroby przerzutowej. Łącznie u 18 pacjentek odnotowano 21 różnych przypadków zakażeń skóry lub paznokci wywołanych bakteriami z rodzaju *Staphylococcus*. W doniesieniu konferencyjnym Mortimer 2015 poszerzono tę grupę o kolejne 7 pacjentek, u których łącznie stwierdzono 29 osobnych zakażeń. W poszerzonej kohorcie, najczęściej stosowanym schematem chemioterapii był pertuzumab wraz z trastuzumabem, docetakselem oraz karboplatyną (12 pacjentek, 48%), w dalszej kolejności schemat z pertuzumabem, trastuzumabem oraz nabpaktakselem (6 kobiet, 24%), pertuzumabem oraz trastuzumabem oraz docetakselem (5 pacjentek, 20%). Dwie pacjentki (8%) otrzymywały pertuzumab wraz z trastuzumabem.

W poszerzonej kohorcie (Mortimer 2015) u 17 (68%) pacjentek stwierdzono stan zapalny mieszków włosowych głowy, podbrzusza i/lub pośladków. U 8 (32%) kobiet stwierdzono ropnie, przy czym w przypadku 4 (16%) pacjentek zmiany wymagały nacięcia i osuszania. Zapalenie tkanki łącznej (cellulitis) odnotowano u 2 chorych (8%). Poważne (severe) infekcje paznokci oraz okolic, obejmujące od 1 do 16 palców odnotowano u 3 (12%) kobiet – u 1 (4%) konieczne było usunięcie 2 paznokci. Obniżenie stężenia immunoglobulin ogółem odnotowano u 8 spośród 15 kobiet poddanych testom. Wszystkie pacjentki początkowo otrzymywały doustne antybiotyki, natomiast u 5 (20%) konieczna była hospitalizacja. Wśród 8 pacjentek, u których wykonano ocenę bakteriologiczną, u 3 (37,5%) stwierdzono infekcję bakterią *Staphylococcus aureus*, natomiast u 5 (62,5%) kobiet infekcję szczepem *Staphylococcus* opornym na metycylinę. Pięćdziesięciosiedmioletnia kobieta otrzymująca neoadjuwantową terapię (pertuzumab, trastuzumab, docetaksel, karboplatyna) zmarła 7 dnia 2 cyklu leczenia (posocznica).

W publikacji Mortimer 2014, opisującej wcześniejszą kohortę pacjentek zaznaczono dodatkowo, że wśród 12 chorych otrzymujących terapię neoadjuwantową, 8 (67%) przeszło zabieg chirurgiczny – wśród tych pacjentek, 6 (75%) uzyskało całkowitą odpowiedź patologiczną.

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

###### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego**

###### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Perjeta zostało ocenione w grupie ponad 1600 pacjentów uczestniczących w rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA (n = 808), NEOSPHERE (n = 417) i TRYPHAENA

(n = 225) oraz w badaniach fazy I i fazy II prowadzonych z udziałem pacjentów chorych na różnego rodzaju nowotwory złośliwe i leczonych głównie produktem leczniczym Perjeta w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Bezpieczeństwo produktu Perjeta w badaniach fazy I i II było na ogół zgodne z bezpieczeństwem obserwowanym w badaniach CLEOPATRA, NEOSPHERE i TRYPHAENA, jakkolwiek częstość występowania niepożądanych działań leków (ADRs; ang adverse drug reactions) i najczęstsze takie działania różniły się w zależności od tego, czy produkt Perjeta podawano w monoterapii czy równocześnie z lekami przeciwnowotworowymi.

#### Rak piersi z przerzutami

W rejestracyjnym badaniu klinicznym CLEOPATRA 408 pacjentów otrzymało, co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem. Najczęstszymi ADRs ( $\geq 50\%$ ) stwierdzanymi przy stosowaniu produktu Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem były biegunka, łysienie i neutropenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3.-4. wg NCI-CTCAE w.3 ( $> 10\%$ ) były neutropenia, gorączka neutropeniczna i leukopenia a najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były gorączka neutropeniczna, neutropenia i biegunka. Zgon związany z leczeniem wystąpił u 1,2% pacjentów z grupy przyjmującej produkt leczniczy Perjeta oraz u 1,5% pacjentów z grupy przyjmującej placebo. Zgony były spowodowane głównie gorączką neutropeniczną i (lub) zakażeniem.

W rejestracyjnym badaniu klinicznym CLEOPATRA, ADRs raportowano rzadziej po zaprzestaniu leczenia docetakselem. Po przerwaniu podawania docetakselu ADRs w grupie leczonej produktem Perjeta i trastuzumabem występowały u  $<10\%$  pacjentów, z wyjątkiem biegunki (28,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (18,3%), wysypki (18,3%), bólu głowy (17,0%), zmęczenia (13,4%), zapalenia nosogardła (17,0%), astenii (13,4%), świądu (13,7%), bólu stawów (11,4%), nudności (12,7%), bólu w obrębie kończyny (13,4%), bólu pleców (12,1%) i kaszlu (12,1%).

#### Leczenie neoadjuwantowe (przedoperacyjne) raka piersi

W neoadjuwantowym badaniu NEOSPHERE najczęstszymi ADRs ( $\geq 50\%$ ) stwierdzanymi po stosowaniu produktu Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem były łysienie i neutropenia. Najczęstszym ADRs stopnia 3.-4. wg NCI-CTCAE wer. 3 ( $\geq 10\%$ ) była neutropenia.

W neoadjuwantowym badaniu TRYPHAENA, kiedy produkt Perjeta był stosowany przez 3 cykle w skojarzeniu z trastuzumabem i FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) a następnie przez 3 cykle w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, najczęstszymi ADRs ( $\geq 50\%$ ) były neutropenia, biegunka i nudności. Najczęstszym NCI-CTCAE v.3 ADRs w stopniu 3-4 ( $\geq 10\%$ ) były neutropenia, gorączka neutropeniczna i leukopenia. Kiedy produkt Perjeta był stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem przez 3 cykle, po 3 cyklach FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) najczęstszymi ADRs ( $\geq 50\%$ ) były biegunka, nudności i łysienie. Najczęstszymi ADRs stopnia 3.-4. wg NCI-CTCAE wer. 3 ( $\geq 10\%$ ) były neutropenia i leukopenia. Podobnie, kiedy produkt Perjeta był stosowany w skojarzeniu z TCH (docetaksel, karboplatyna, trastuzumab) przez 6 cykli, najczęstszymi ADRs ( $\geq 50\%$ ) były biegunka i łysienie. Najczęstszymi ADRs stopnia 3.-4. wg NCI-CTCAE wer. 3 ( $\geq 10\%$ ) były neutropenia, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, leukopenia i biegunka. Bezpieczeństwo produktu Perjeta stosowanego przez więcej niż 6 cykli w schematach leczenia neoadjuwantowego nie zostało ustalone.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli podsumowano działania niepożądane obserwowane w rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA, w którym produkt leczniczy Perjeta był podawany w skojarzeniu z docetakselem i trastuzumabem u chorych na przerzutowego raka piersi oraz w neoadjuwantowych badaniach NEOSPHERE i TRYPHAENA, w których produkt Perjeta podawano w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią u chorych na wczesne stadium raka piersi. Ponieważ produkt Perjeta jest stosowany z trastuzumabem i chemioterapią, trudno jest ustalić związek przyczynowo-skutkowy między wystąpieniem zdarzenia niepożądanego a określonym lekiem.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej grupie częstości i grupie układów i narządów zostały wymienione według malejącego stopnia nasilenia.

Tabela 42. Podsumowanie ADRs u pacjentów leczonych produktem Perjeta w schematach leczenia choroby przerzutowej i leczenia neoadjuwantowego<sup>^</sup> (ChPL Perjeta 2016)

Klasyfikacja narządów i układów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła	zapalenie wałów paznokciowych	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka, neutropeniczna*, neutropenia, leukopenia, anemia	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość /reakcja anafilaktyczna <sup>°</sup> , reakcja na wlew/zespół uwalniania cytokin <sup>°°</sup>	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu†	-	-
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	neuropatia obwodowa, bóle głowy†, zaburzenia smaku	neuropatia czuciowa obwodowa, zawroty głowy	-
Zaburzenia oka	-	zwiększone łzawienie	-
Zaburzenia serca	-	zaburzenie czynności lewej komory† (w tym zastoinowa niewydolność serca) **	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszle†	wysięk opłucnowy, duszność†	śródmiażdżowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka†, wymioty†, zapalenie jamy ustnej, nudności†, zaparcia†, niestrawność	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, wysypka†, choroby paznokci	świąd, suchość skóry	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni, ból stawów	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zapalenie śluzówki/ zapalenie błon śluzowych, bóle†, obrzęk†, gorączka, zmęczenie†, astenia†	dreszcze	-

<sup>^</sup> W tabeli powyżej przedstawiono zebrane dane z całego okresu terapii w badaniu CLEOPATRA (data odcięcia danych: 11 luty 2014 r.; mediana liczby cykli produktu leczniczego Perjeta: 24) oraz z okresu terapii neoadjuwantowej w badaniach NEOSPHERE (mediana liczby cykli produktu Perjeta: 4 we wszystkich grupach terapeutycznych) i TRYPHAENA (mediana liczby cykli produktu Perjeta: 3–6 w poszczególnych grupach terapeutycznych).

\* W tym działania niepożądane zakończone zgonem.

\*\* Dla całego okresu terapii we wszystkich trzech badaniach.

† Za wyjątkiem gorączki neutropenicznej, neutropenii, leukopenii, zwiększonego łzawienia, śródmiażdżowej choroby płuc, zapalenia wałów paznokciowych i łysienia, wszystkie zdarzenia w tej tabeli zgłaszano również u przynajmniej 1% pacjentów uczestniczących w badaniach produktu leczniczego Perjeta w monoterapii, choć nie były one uznane przez badacza za przyczynowo związane z produktem Perjeta. Bardzo częste działania niepożądane (zgłaszane u  $\geq 10\%$  pacjentów przyjmujących produkt Perjeta w monoterapii) oznaczono w tabeli symbolem †.

<sup>°</sup> Nadwrażliwość/reakcja anafilaktyczna obejmuje grupę zjawisk.

<sup>°°</sup> Reakcja na wlew/zespół uwalniania cytokin obejmuje szereg różnych zjawisk w określonym przedziale czasowym, patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej.

### Ocena bezpieczeństwa na podstawie PSUR

[Redacted text block]

Tabela 43. Charakterystyka danych zawartych w udostępnionych raportach PSUR

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



#### **Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)**

Na stronach internetowych polskiego URPL nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Perjeta.

#### **Food and Drug Administration (FDA)**

Na stronach FDA odnaleziono komunikat z maja 2015 r. o zmianie wprowadzonej w charakterystyce leku. Wprowadzone zmiany odnosiły się do zagrożeń związanych z wpływem stosowania pertuzumabu na zarodek i płód: zalecenie oceny ryzyka i konieczności zgłoszenia pacjentki do rejestru, w przypadku przyjmowania pertuzumabu w ciąży lub zajścia w ciążę w okresie do 7 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku. W charakterystyce produktu zawarto również zalecenie stosowania skutecznych metod antykoncepcji przez pacjentki w wieku rozrodczym leczone pertuzumabem (FDA 2015).

#### **European Medicines Agency (EMA)**

Na stronach internetowych EMA nie zidentyfikowano ostrzeżeń / komunikatów na temat bezpieczeństwa pertuzumabu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne. Odnaleziono serię dokumentów opisujących przeprowadzoną w 2015 r. przez EMA postmarketingową ocenę ryzyka ostrej niewydolności nerek, zidentyfikowanej jako „nowy sygnał dotyczący bezpieczeństwa” na podstawie rutynowego monitoringu. W wyniku przeprowadzonej oceny stwierdzono, że związana ze stosowaniem pertuzumabu poważna biegunka często pozostawała nieleczona, co mogło doprowadzać do odwodnienia, zaburzeń elektrolitowych i w konsekwencji do hipowolemicznej niewydolności nerek.

#### **Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych**

Działania niepożądane najczęściej zgłaszane u chorych leczonych pertuzumabem do bazy EudraVigilance (stan na styczeń 2017: 2 416 zgłoszeń) należą do kategorii: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 629; 26,0% zgłoszonych chorych, u których wystąpiło działanie niepożądane), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 620; 25,7%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 421; 17,4%; EudraVigilance 2017).



W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre aktualnie zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 5 723 chorych leczonych pertuzumabem. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 931; 32,5% zgłoszonych chorych), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (n = 721; 25,2% zgłoszonych chorych) oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 467; 16,3% zgłoszonych chorych; WHO-UMC 2017).

### 4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 6 przeglądów systematycznych (Dent 2013, Kumler 2014, Nagayama 2014, Sendur 2012, Zagouri 2013, Zhang 2014) spełniających kryteria włączenia.

W większości opracowań analizowano badanie NeoSphere – jedynie w przeglądach Dent 2013 i Sendur 2012 podano wyniki pochodzące z badania TRYPHAENA.

W odnalezionych przeglądach systematycznych wykazano, że całkowitą odpowiedź patologiczną rozumianą zarówno jako nieobecność raka inwazyjnego i nieinwazyjnego w piersi i węzłach chłonnych pachowych (tpCR), jak i tylko w piersi (bpCR) uzyskało istotnie więcej pacjentek, które były leczone pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w odniesieniu do chorych, które otrzymywały trastuzumab z chemioterapią (odpowiednio 39,3% vs 21,5% i 45,8% vs 29,0%, badanie NeoSphere). Obserwacje z badania NeoSphere potwierdziła metaanaliza sieciowa przeprowadzona przez autorów przeglądu Nagayama 2014 – szansa uzyskania odpowiedzi typu tpCR była ponad dwukrotnie większa po dodaniu do schematu leczenia pertuzumabu: OR = 2,29 (95% CI: 1,02; 5,02). Obliczenia z tego przeglądu wskazują także na brak istotnych różnic między wspomnianymi powyżej schematami leczenia w ryzyku występowania biegunki, neutropenii (w przypadku porównania bezpośredniego różnica ta była istotna na korzyść terapii z udziałem pertuzumabu), zdarzeń sercowych oraz zaburzeń skórnych. Z kolei w opracowaniu Sendur 2012 wskazano na brak różnic w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych. Dodatkowo w przeglądzie Dent 2013 wskazano, że w badaniu TRYPHAENA nie odnotowano wzrostu przypadków kardiotoxycywności podczas terapii pertuzumabem. Ponadto autorzy publikacji Sendur 2012 podali, że częstość uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej typu bpCR mieściła się w zakresie 57-66%. Z kolei w przeglądzie Zhang 2014 wykazano, że neoadjuwantowa terapia podwójnej blokady receptora HER2+ jest skuteczniejsza niż monoterapia. W części przeglądów podkreślono również konieczność monitorowania pacjenta pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza kardiotoxycywności.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

„Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Herceptin i.v. (trastuzumab do podawania dożylnego) w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentek chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu”.

##### Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji schemat: Perjeta (pertuzumab) + Herceptin (trastuzumab) + docetaksel (P+T+Dx), jest stosowanie schmatu: Herceptin (trastuzumab) + docetaksel (T+Dx).

Terapia neoadjuwantowa obejmowała po cztery cykle leczenia w każdej analizowanej grupie. Szczegółowy schemat ocenianej interwencji obejmował:

- Perjeta (pertuzumab) w dawce nasycającej wynoszącej 840 mg w pierwszym dniu cyklu, a następnie co 3 tygodnie w dawce 420 mg podawany dożylnie;
- Herceptin (trastuzumab) w dawce nasycającej wynoszącej 8 mg/kg w pierwszym dniu cyklu, a następnie co 3 tygodnie w dawce 6 mg/kg podawany dożylnie;
- docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w pierwszym dniu cyklu, podawana następnie co 3 tygodnie; dawkę docetakselu można było zwiększyć do 100 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w kolejnych cyklach, jeśli dawka początkowa była dobrze tolerowana

Szczegółowy schemat komparatora obejmował:

- Herceptin (trastuzumab) podawany podskórnie w dawce 600 mg w pierwszym dniu cyklu, a następnie w dawce 600 mg co 3 tygodnie;
- docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w pierwszym dniu cyklu, podawana następnie co 3 tygodnie; dawkę docetakselu można było zwiększyć do 100 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w kolejnych cyklach, jeśli dawka początkowa była dobrze tolerowana

W fazie leczenia adjuwantowego, w grupie interwencji i komparatora, podawano trastuzumab w dawce 600 mg podskórnie co trzy tygodnie do zakończenia pełnego roku od rozpoczęcia terapii neoadjuwantowej. Dodatkowo po przeprowadzonej operacji pacjenci otrzymali trzy cykle schematu chemioterapii FEC.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Świadczeniobiorca nie uczestniczy w uwzględnionych kosztach, tym samym perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną.

##### Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów (CUA).

##### Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (50 lat, przy średnim wieku pacjentów wchodzących do modelu wynoszącym 50 lata).

##### Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego w programie Microsoft Excel modelu, dotyczącego leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. W analizie przyjęto długość cyklu wynoszący jeden miesiąc. Wnioskodawca zastosował korektę połowy cyklu, zakładając że zdarzenia mogą wystąpić średnio w połowie każdego cyklu modelu.

Model globalny dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych w zakresie zużycia zasobów i kosztów oraz wprowadzenia zmian pozwalających dostosować model do polskich zaleceń przeprowadzenia analizy ekonomicznej.

Ocenę sumarycznych kosztów stosowania porównywanych technologii w przyjętym horyzoncie czasowym przeprowadzono w odniesieniu do jednej modelowej pacjentki.

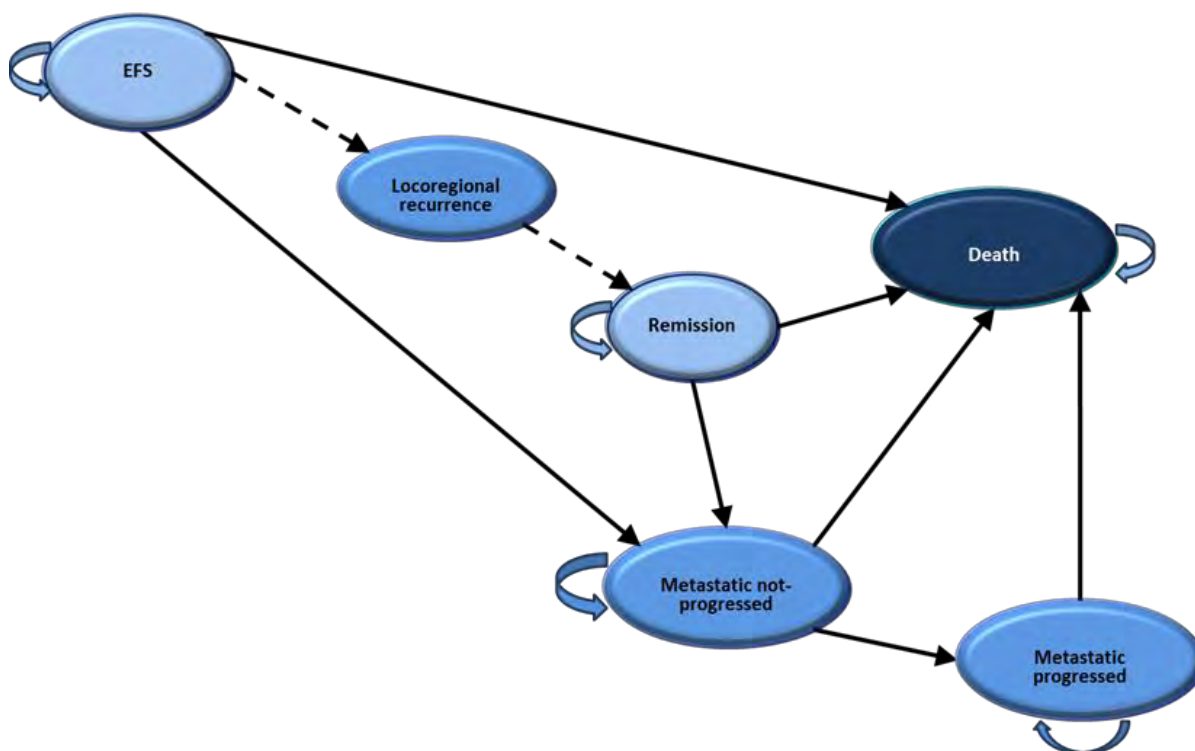
W modelu wyróżniono 6 stanów zdrowia:

- Przeżycie bez wznowy lokalnej lub regionalnej oraz bez progresji (EFS);
- Wznowa lokalna lub regionalna (Locoregional recurrence);
- Stan remisji po wystąpieniu nawrotu lokalnego lub regionalnego (Remission);
- Uogólniony rak piersi bez progresji (Metastatic not progressed);
- Uogólniony rak piersi z progresją (Metstatic progressed);
- Zgon (Death).

Stanem początkowym w modelu jest stan EFS (event-free survival), pacjentka pozostaje w tym stanie aż do wystąpienia wznowy lokalnej lub regionalnej, stwierdzenia uogólnionego raka piersi bez progresji lub zgonu.

Po wystąpieniu wznowy lokalnej lub regionalnej pacjentka może przejść do stanu zgon lub, jeżeli nie zmarła przed końcem 12. miesiąca od wejściu do stanu wznowy lokalnej lub regionalnej, przechodzi do stanu remisji.

W stanie remisji pacjentka pozostaje aż do stwierdzenia przerzutów (przechodzi do stanu - uogólniony rak piersi bez progresji) lub do wystąpienia zgonu. Pacjentka po wystąpieniu uogólnionego raka piersi może przejść po progresji do stanu uogólnionego raka piersi z przerzutami, odpowiadającemu progresji w trakcie leczenia 1. linii lub po 1. linii leczenia uogólnionego raka piersi lub do stanu zgon. Po stwierdzeniu progresji pacjentka pozostaje w stanie uogólniony rak piersi z progresją, aż do wystąpienia zgonu. Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



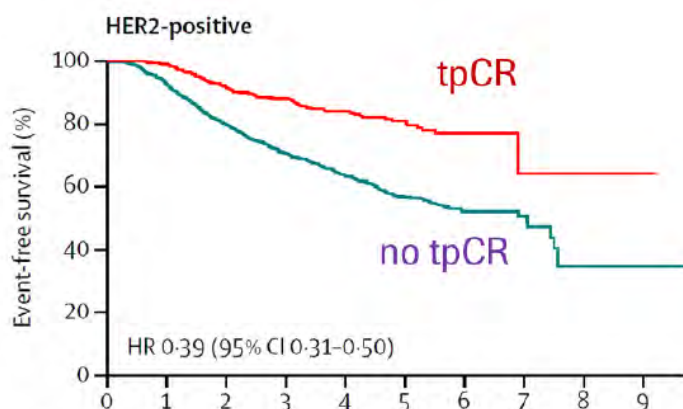
Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Podstawowym parametrem zastosowanym w modelu ekonomicznym Wnioskodawcy był odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź patologiczną (tpCR, ang. total pathological complete response). Był to pierwszorzędowy punkt końcowy badania NeoSphere, dla którego, między badanymi grupami, uzyskano istotnie statystyczne różnice na korzyść schematu P+T+Dx.

W oparciu o uzyskany w badaniu NeoSphere status odpowiedzi tpCR, między grupą stosującą schemat P+T+Dx a T+Dx, modelowano krzywe przeżycia EFS z badania Cortazar 2014 dla populacji HER2-pozytywnej (przedstawione na rysunku poniżej). Najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną, wg kryteriów AIC oraz BIC, do danych zawartych w pracy Cortazar 2014, była parametryczna krzywa gamma.



#### Number at risk

pCR	586	527	454	371	212	120	37	4	2	1
No pCR	1403	1157	918	713	436	269	106	33	3	1

**Rysunek 2. Krzywe przeżycia EFS przedstawione w pracy Cortazar 2014 dla populacji HER2-pozytywnej**

Modelowany EFS przekłada się na prawdopodobieństwo progresji (czasem w stanie EFS), co w konsekwencji przekłada się na prawdopodobieństwo uniknięcia wznowy lokalnej lub regionalnej oraz prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów, całkowitą długość życia oraz różnice w szacowanej jakości życia. Autorzy modelu założyli, iż różnice w EFS pomiędzy obiema grupami będą występowały do siedmiu lat od rozpoczęcia leczenia, po tym okresie prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy lokalnej lub regionalnej oraz progresji choroby w stanie EFS jest równe zero. Od ósmego roku od rozpoczęcia leczenia pacjentka może umrzeć z prawdopodobieństwem zgonu dla populacji ogólnej dla wieku pacjentki.

#### Prawdopodobieństwo pierwszego nawrotu

Na podstawie nieopublikowanych danych z badania NeoSphere przyjęto, iż po wystąpieniu progresji w stanie EFS u 58% pacjentek wystąpi przerzut, natomiast u 42% pacjentek wystąpi wznowa lokalna lub regionalna.

#### Prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny

Dla wszystkich stanów w modelu, poza stanem: uogólniony rak piersi bez progresji i uogólniony rak piersi z progresją, uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu na podstawie danych GUS, właściwe dla wieku pacjentki, na poziomie populacji ogólnej.

#### Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Do modelu zaimplementowano poważne zdarzenia niepożądane ( $\geq 3$  stopnia nasilenia) występujące w czasie trwania terapii neoadjuwantowej oraz adjuwantowej badania Neosphere.

#### Prawdopodobieństwo przerzutów odległych po wystąpieniu wznowy miejscowej lub regionalnej

W oparciu o wyniki badania Wapnir 2006, w którym przedstawiono wyniki analizy przeżycia wolnego od przerzutów odległych dla populacji chorych poddanych operacji oszczędzającej pierś, RTH i systemowej terapii uzupełniającej, u których wystąpiła wznowa miejscowa w obrębie piersi po leczeniu oszczędzającym, oszacowano miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów odległych po wystąpieniu wznowy miejscowej lub regionalnej.

#### Schematy leczenia stosowane w uogólnionym raku piersi

U pacjentek, u których wystąpią przerzuty, uwzględniono dwie linie leczenia, w zależności od czasu wystąpienia przerzutów od zakończenia terapii adjuwantowej trastuzumabem. U pacjentek, u których przerzut wystąpił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej, w 1. linii stosuje się schemat Lap+kap, a w 2. linii klasyczne schematy chemioterapii (CTH). Natomiast pacjentki, u których przerzut wystąpił po 12 miesiącach od zakończenia terapii adjuwantowej w 1. linii stosuje się schemat P+T+Dx, a w 2. linii Lap+kap.

#### Prawdopodobieństwo progresji u pacjentek z potwierdzonym uogólnionym rakiem piersi

W modelu przyjęto prawdopodobieństwo progresji u pacjentek z uogólnionym rakiem piersi, dla leczonych w ramach schematu P+T+Dx na podstawie badania CLEOPATRA. Natomiast prawdopodobieństwo progresji u pacjentek z uogólnionym rakiem piersi leczonych schematem Lap+kap przyjęto na podstawie wyników

badania MA31 oraz badania CLEOPATRA. W pracy MA31 przedstawiono wyniki HR dla parametru PFS grupy leczonej Lap+CTH oraz grupy leczonej T+CTH. Na podstawie tego parametru oraz prawdopodobieństwa progresji u pacjentek z uogólnionym rakiem piersi przedstawionych dla grupy leczonej T+Dx w badaniu CLEOPATRA oszacowano prawdopodobieństwo progresji w grupie leczonej schematem Lap+kap.

#### Prawdopodobieństwo zgonu z powodu raka piersi

Prawdopodobieństwo zgonu pacjentek z uogólnionym rakiem piersi autorzy modelu określili na podstawie wyników badania CLEOPATRA dla terapii P+T+Dx oraz T+Dx. Natomiast prawdopodobieństwo zgonu dla pacjentów leczonych schematem Lap+kap przyjęto na poziomie pacjentów leczonych schematem T+Dx na podstawie wyników badania MA31, w którym nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla parametru OS między schematem T+Dx a Lap+kap. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 44. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy**

Parametr		Wartość		Źródło	
<b>Populacja</b>					
Średni wiek [lata]		50		Badanie NeoSphere	
Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]		1,78		Attard 2014	
Masa ciała [kg]				Oszacowanie na podstawie danych GUS przedstawione w raporcie HTA leku Herceptin (trastuzumab) - zlecenie 50/2014 AOTMiT	
<b>Skuteczność kliniczna</b>					
Prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej tpCR (ypT0/is ypN0)	P+T+Dx	T+Dx	RB (95% CI)	RD (95% CI)	Badanie NeoSphere
	39,3%	21,5%	1,83 (1,19; 2,81) p = 0,0063	0,18 (0,06; 0,30) p = 0,0040	
<b>Pozostałe parametry</b>					
Cenzura czasowa na możliwość wystąpienia wznowy lokalnej lub regionalnej a bo przerzutu w trakcie przebywania w stanie EFS		7 lat		Założenie Wnioskodawcy	
Miesięczne prawdopodobieństwo przerzutów odległych po wystąpieniu wznowy miejscowej lub regionalnej		2,747%		Wapnir 2006	
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu raka piersi w 21-dniowym cyklu		Schemat P+T+Dx	2,73%	CLEOPATRA	
		Schemat Lap+kap	3,15%	Badanie MA31, CLEOPATRA	
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentek z potwierdzonym uogólnionym rakiem piersi w 21-dniowym cyklu		Schemat P+T+Dx	3,17%	CLEOPATRA	
		Schemat, Lap+kap	6,38%	Badanie MA31, CLEOPATRA	

#### **Uwzględnione koszty**

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania w okresie leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty monitorowania w okresie wolnym od choroby;
- koszty leczenia wznowy miejscowej lub regionalnej;
- koszty monitorowania w ramach zaawansowanego/uogólnionego raka piersi.

#### Koszty leków

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiolka a 14 ml, stosowanego w schemacie P+T+Dx, w ramach programu lekowego: „Przedoperacyjne leczenie raka piersi Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C50)”

Wnioskowana cena zbytu netto produktu leczniczego Perjeta wynosi 11 200,00 PLN odpowiednio z uwzględnieniem mechanizmu RSS i bez uwzględnienia mechanizmu RSS.

Wnioskowana cena zbytu netto produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. a 15 ml, wynosi [redacted] 2 480,00 PLN odpowiednio z uwzględnieniem mechanizmu RSS i bez uwzględnienia mechanizmu RSS. Wnioskowana cena zbytu netto produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab), podawanego w formie podskórnej, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. a 5 ml, wynosi [redacted] 6 750,00 PLN odpowiednio z uwzględnieniem mechanizmu RSS i bez uwzględnienia mechanizmu RSS. Pacjent w ramach programu lekowego otrzymuje leki bezpłatnie (całość kosztu pokrywa NFZ).

W analizie uwzględniono zaproponowany dla preparatu Perjeta oraz Herceptin instrument podziału ryzyka. Szczegóły przedstawiono w rozdziale „3.1.2.1.Wnioskowany sposób finansowania”.

Koszty pozostałych leków uwzględnionych w modelu tj. docetakselu, schematu FEC, schematu lapatynib + kapecytabina oraz standardowej chemioterapii oszacowano na podstawie informacji DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych poszczególnych leków, przy szacowaniu kosztów standardowej chemioterapii posłużono się również nieopublikowanymi danymi z badania Roche 2016.

#### Koszty podania leków

Koszty podania leków drogą dożylną przyjęto na podstawie nieopublikowanej analizy bazy danych NFZ Kozierkiewicz 2013 wykonanej pierwotnie na potrzeby analizy ekonomicznej i wpływu na budżet leku Perjeta w 2013 roku.

Przyjęto, iż leki podawane podskórnie w 90% przypadków będą podawane w warunkach ambulatoryjnych, natomiast w 10% przypadków w ramach jednodniowej hospitalizacji. Koszt podania w trybie ambulatoryjnym oraz koszt jednodniowej hospitalizacji oszacowano na podstawie danych NFZ.

#### Koszty diagnostyki i monitorowania w okresie leczenia

Koszt diagnostyki i monitorowania w okresie leczenia oszacowano na podstawie kosztów programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”. Koszt dla okresu leczenia neoadjuwantowego wyznaczono na podstawie wyceny świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi”, koszt dla okresu leczenia adjuwantowego wyznaczono na podstawie wyceny świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia adjuwantowego raka piersi”

#### Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Na podstawie danych NFZ, GUS oraz prac: Ługowska 2012 i Szkultecka-Debek 2014 autorzy modelu oszacowali koszty związane z leczeniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia toksyczności.

#### Koszty monitorowania w okresie wolnym od choroby

Badania wykonywane w ramach monitorowania pacjentów po radykalnym leczeniu z powodu raka piersi określono na podstawie zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Przyjęto, iż u chorych, u których nie występuje nawrót choroby po przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym, co trzy miesiące będą przeprowadzane badania kontrolne, oraz co 12 miesięcy mammografia.

#### Koszty leczenia wznowy miejscowej lub regionalnej

Średni koszt leczenia miejscowego nawrotu choroby oraz wznowy w drugiej piersi oszacowano na podstawie pracy Orlewska 2006, w której określono rodzaj i ilość zużytych zasobów na podstawie opinii ekspertów onkologów i kardiologów. Oszacowane w pracy koszty zaktualizowano przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI.

#### Koszty monitorowania w ramach zaawansowanego/uogólnionego raka piersi

Koszty monitorowania zaimplementowane do modelu w ramach monitorowania uogólnionego raka piersi oszacowano na podstawie ryczału za diagnostykę w aktualnie realizowanym programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka piersi”, natomiast koszty monitorowania w ramach leczenia chemioterapią, stosowaną w ramach drugiej linii leczenia zaawansowanego raka piersi, wyznaczono na podstawie zasady rozliczania świadczenia „okresowa ocena skuteczności chemioterapii”. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 45. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – koszty**

Parametr	Wartość		Źródło
<b>Koszty leków</b>			
Perjeta (pertuzumab) z RSS/ bez RSS [PLN] koncentrat do sporządzania roztworu do	Cena zbytu netto	[redacted] 11 200,00	Dane Wnioskodawcy
	Cena hurtowa brutto	[redacted] 12 700,80	

Parametr	Wartość		Źródło
infuzji, 420 mg, 1 fio ka a 14 ml			
Herceptin (trastuzumab) [PLN] z RSS/ bez RSS proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. a 15 ml	Cena zbytu netto	2 480,00	
	Cena hurtowa brutto	2 812,32	
Herceptin (trastuzumab) [PLN] z RSS/ bez RSS roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. a 5 ml	Cena zbytu netto	6 750,00	
	Cena hurtowa brutto	7 654,50	
Docetaksel [PLN/ 21-dniowy cykl]	1. cykl	121,98	Oszacowania na podstawie danych NFZ o refundacji za okres I-XI.2016 r
	następne cykle	162,64	
Schematu FEC [PLN/ 21-dniowy cykl]	296,45		
Lapatynib [PLN]	5 511,12		Komunikat DGL za okres od 12.2015-11.2016
Kapecytabina [PLN]	183,16		
<b>Koszty podania leków [PLN / 21-dniowy cykl]</b>			
Podanie drogą dożylną			Kozierkiewicz 2013
Podanie drogą podskórną	140,40		Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie wyceny świadczenia: 5.08.07.0000004, 5.08.07.0000003
Podanie w trybie ambulatoryjnym (schemat leczenia zawierający lapatynib)			Kozierkiewicz 2013
<b>Koszty diagnostyki i monitorowania w okresie leczenia [PLN / 21-dniowy cykl]</b>			
Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi	152,58		Kod świadczenia: 5.08.08.0000014 Zarządzeniem Prezesa NFZ: NFZ 119/2016/1.
Diagnostyka w programie leczenia adjuwantowego raka piersi	89,75		Kod świadczenia: 5.08.05.0000008 Zarządzeniem Prezesa NFZ: NFZ 91/2016.
<b>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]</b>			
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	69,72	Zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory	2 155,04
Łysienie	69,72	Leukopenia	2 102,20
Brak menstruacji	69,72	Nieregularna miesiączka	69,72
Dusznicza bolesna	1 511,45	Zapalenie błon śluzowych	69,72
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 611,82	Nudności	2 948,95
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	69,72	Neutropenia	5 950,78
Astenia	69,72	Infekcje związane z neutropenią	5 950,78
Ból kości	484,53	Posocznica	5 950,78
Infekcje związane z drogą podania	69,72	Zespół dłoniowo-podeszwy	69,72
Biegunka	2 948,95	Neuropatia obwodowa	3 002,21
Nadwrażliwość na lek	69,72	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 397,10
Zmęczenie	69,72	Wysypka	77,63
Neutropenia z gorączką	5 950,78	Zmiany skórne	1 873,57
Granulocytopenia	2 102,20	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	69,72
Obniżony poziom hemoglobiny	2 102,20	Zakażenie dróg moczowych	1 397,10
Piorunujące zapalenie wątroby	3 306,26	Wymioty	2 948,95
Półpasiec			2 270,04

Parametr	Wartość		Źródło
<b>Pozostałe Koszty</b>			
Koszty monitorowania w okresie wolnym od choroby [PLN / miesiąc]	28,22		5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; 5.30.00.0000013 W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu
Koszty leczenia wznowy miejscowej lub regionalnej [PLN / miesiąc]	1 604,00		Orlewska 2006, GUS CPI 2016
Koszty monitorowania w ramach zaawansowanego/uogólnionego raka piersi [PLN / 21-dniowy cykl]	Koszt diagnostyki terapii ramach programu lekowego leczenia zaawansowanego raka piersi	152,58	5.08.08.0000014 Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi1
	Koszt diagnostyki terapii ramach chemioterapii	59,84	5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii
Średni koszt leczenia w ramach zaawansowanego/uogólnionego raka piersi [PLN / miesiąc]	1. linia leczenia zaawansowanego/uogólnionego raka piersi	12 645	Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie badania Cleopatra, Mendes 2015 oraz kosztu chemioterapii przedstawionych w analizie wpływu na budżet Serafin 2017
	2. linia leczenia zaawansowanego/uogólnionego raka piersi	5 921	

### Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia zaimplementowane do modelu zidentyfikowano na podstawie przeglądu systematycznego pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline poprzez PubMed.

W wyniku wyszukiwania Wnioskodawca zidentyfikował pięć publikacji, które spełniły zdefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia: Lidgren 2007, Hildebrandt 2014, Yousefi 2016 oraz Shirowa 2017. W żadnym z ww. badań nie wyróżniono wszystkich stanów uwzględnionych w modelu.

Wnioskodawca ostatecznie przyjął użyteczności raportowane w publikacji Lidgren 2007, z uwagi na fakt, iż przeprowadzono je na dużej grupie kobiet z rakiem piersi z kraju europejskiego (Szwecja) oraz w badaniu tym oceniano użyteczności w stanach zbliżonych do stanów wyróżnionych w modelu. W badaniu tym nie raportowano użyteczności dla uogólnionego raka piersi bez progresji i po progresji. Autorzy analizy założyli, iż stanowi temu będzie odpowiadała jednakowo wartość użyteczności. Także w badaniu Lidgren 2007 nie raportowano użyteczności dla stanu remisji po wznowie lokalnej lub regionalnej. Przyjęto, iż stanowi temu będzie odpowiadała użyteczność stanu wznowy lokalnej lub regionalnej.

Wartości użyteczności pochodzące z badań Yousefi 2016 oraz Shirowa 2017 uwzględniono w analizie wrażliwości. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 46. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy – użyteczności**

Stan zdrowotny	Wartości użyteczności przejęte w modelu na podstawie badania:		
	Lidgren 2007 Analiza podstawowa	Yousefi 2016 Analiza wrażliwości	Shirowa 2017 Analiza wrażliwości
Przeżycie bez wznowy lokalnej lub regionalnej oraz bez progresji (EFS): 1. rok	0,696	0,674	0,772
Wznowa lokalna lub regionalna	0,799	0,718	0,721
Przeżycie bez wznowy lokalnej lub regionalnej oraz bez progresji (EFS): 2 rok i lata następne	0,799	0,73	0,781
Uogólniony rak piersi bez progresji	0,685	0,552	0,721
Uogólniony rak piersi po progresji	0,685	0,552	0,721
Stan remisji po wystąpieniu nawrotu lokalnego	0,799	0,718	0,772
Zgon	0,000	0,000	0,000



## Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ	
	Schemat P+T+Dx	Schemat T+Dx
Koszt leczenia z RSS [PLN]		
Koszt leczenia bez RSS	324 007	282 536
Koszt inkrementalny z RSS [PLN]		
Koszt inkrementalny bez RSS [PLN]	41 471	
Efekt [QALY]	11,590	11,138
Efekt inkrementalny [QALY]	0,452	
ICUR z RSS [PLN/QALY]		
ICUR bez RSS [PLN/QALY]	91 769,95	

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie schematu P+T+Dx w miejsce schematu T+Dx jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] PLN/QALY w wariancie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS oraz 91 769,95 PLN/QALY bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS z perspektywy NFZ. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa, ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] PLN w wariancie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS oraz 13 400,10 PLN bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca przeprowadził dodatkowo oszacowania ceny progowej dla wszystkich wariantów deterministycznej analizy wrażliwości. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 5.2.3. „Wyniki analiz wrażliwości”. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 48. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy

Wariant analizy	Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy	
	Perjeta (pertuzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiolka a 14 ml [PLN]	
	p. NFZ z RSS	p. NFZ bez RSS
Analiza podstawowa	[redacted]	13 400,10
Wyniki analizy progowej dla scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości		
2	[redacted]	15 355,38
3	[redacted]	10 879,27

<sup>1</sup> 130 002 PLN/QALY. Komunikat Prezesa GUS w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014. <http://stat.gov.pl/> [data dostępu: 25.08.2017 r.]

Wariant analizy	Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy Perjeta (pertuzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiolka a 14 ml [PLN]	
	p. NFZ z RSS	p. NFZ bez RSS
4		13 397,79
5		13 402,40
6		14 082,43
7		12 728,60
8		6 354,26
9		20 975,43
10		19 031,49
11		6 543,19
12		13 906,11
13		14 060,14
14		13 297,14
15		13 766,80
16		13 632,56
17		14 330,00
18		12 003,46
19		12 672,51
20		13 836,08
21		13 827,50
22		13 484,43
23		13 352,81
24		13 447,39
25		13 370,24
26		13 429,96
27		22 872,48
28		12 770,84
29		12 995,84
30		13 211,19
31		25 315,70
32		10 921,26
33		13 115,54
34		11 763,58
35		11 718,02
36		12 866,43
37		11 035,75
38		13 479,36

W związku z przedstawieniem przez Wnioskodawcę w analizie klinicznej badania RCT wykazującego przewagę schematu P+T+Dx nad schematem T+Dx w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi w zakresie efektywności klinicznej, w populacji docelowej, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną (jedno- i wielokierunkową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 49. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości

Scenariusz	Parametr	Wartość parametru w analizie wrażliwości	Wartość parametru w analizie podstawowej
2	Wiek początkowy	40 lat	50 lat
3	Wiek początkowy	60 lat	
4	Powierzchnia ciała	1,68 m <sup>2</sup>	1,78 m <sup>2</sup>
5	Powierzchnia ciała	1,88 m <sup>2</sup>	
6	Masa ciała	60 kg	■
7	Masa ciała	80 kg	
8	Prawdopodobieństwo uzyskania tpCR w grupie P+T+Dx	30,00 %	39,3%
9	Prawdopodobieństwo uzyskania tpCR w grupie P+T+Dx	49,20 %	
10	Prawdopodobieństwo uzyskania tpCR w grupie T+Dx	14,10 %	21,5%
11	Prawdopodobieństwo uzyskania tpCR w grupie T+Dx	30,50 %	

Scenariusz	Parametr	Wartość parametru w analizie wrażliwości	Wartość parametru w analizie podstawowej
12	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od objawów choroby (EFS)	Wykładniczy	gamma
13	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od objawów choroby (EFS)	Weibull	
14	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od objawów choroby (EFS)	Log-Normalny	
15	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od objawów choroby (EFS)	Log-Logistyczny	
16	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od objawów choroby (EFS)	EFS z NeoSphere	
17	Prawdopodobieństwo pierwszego nawrotu (wznowa miejscowa lub regionalna, przerzuty odległe)	90% wystąpią przerzuty	58% wystąpi przerzut
18	Prawdopodobieństwo pierwszego nawrotu (wznowa miejscowa lub regionalna, przerzuty odległe)	90% wystąpią wznowy lokalne lub regionalne	42% pacjentek wystąpią wznowy lokalne lub regionalne
19	Prawdopodobieństwo przerzutów odległych po wystąpieniu wznowy miejscowej lub regionalnej	0,013735	0,02747
20	Prawdopodobieństwo przerzutów odległych po wystąpieniu wznowy miejscowej lub regionalnej	0,05494	
21	Schematy uwzględnione w leczeniu zaawansowanego/uogólnionego raka piersi	100%: P+T+Dx -> Lap+kap	62,7%: P+T+Dx -> Lap+kap 37,3%: Lap+kap -> standardowa CTH
22	Schematy uwzględnione w leczeniu zaawansowanego/uogólnionego raka piersi	100%: Lap+kap -> standardowa CTH	
23	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	0,75	1
24	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1,25	
25	Koszty leczenia wznowy miejscowej lub regionalnej	0,5	1
26	Koszty leczenia wznowy miejscowej lub regionalnej	1,5	
27	Liczba cykli leczenia neoadjuwantowego	6	4
28	Użyteczności	Yousefi 2016	Lidgren 2007
29	Użyteczności	Shiroiwa 2017	
30	Użyteczności	użyteczność związaną z kardiologicznymi zdarzeniami niepożądanymi (CHF) = 0,64	Brak uwzględnienia spadku użyteczności związanego ze zdarzeniami niepożądanymi
31	Dyskontowanie	0%	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych
32	Dyskontowanie	5%	
33	Horyzont czasowy	40 lat	50 lat
34	Horyzont czasowy	30 lat	
35	Cenzura czasowa na możliwość wystąpienia wznowy lokalnej lub regionalnej albo przerzutu w trakcie przebywania w stanie EFS	5 lat	7 lat
36	Cenzura czasowa na możliwość wystąpienia wznowy lokalnej lub regionalnej albo przerzutu w trakcie przebywania w stanie EFS	10 lat	
37	Cenzura czasowa na utrzymanie się korzystnego efektów P+T+Dx	5 lat	
38	Cenzura czasowa na utrzymanie się korzystnego efektów P+T+Dx	10 lat	

Do największego wzrostu wartości ICUR względem analizy podstawowej prowadzi przyjęcie w modelu prawdopodobieństwo uzyskania tpCR w grupie P+T+Dx wynoszącego 30,00% (wariant nr 8 deterministycznej analizy wrażliwości), oszacowany ICUR zwiększa się o 225,28% / 146,20% (z RSS/ bez RSS) względem wyników analizy podstawowej.

Do największego spadku wartości ICUR względem analizy podstawowej prowadzi przyjęcie w modelu, w wariancie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS, sześciu cykli leczenia neoadjuwantowego

(wariant nr 27 deterministycznej analizy wrażliwości), oszacowany ICUR zmniejsza o 92,02% względem wyników analizy podstawowej.

Natomiast w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS, Do największego spadku wartości ICUR względem analizy podstawowej prowadzi przyjęcie w modelu stóp dyskontowych na poziomie 0% (wariant nr 31 deterministycznej analizy wrażliwości), oszacowany ICUR zmniejsza o 56,27% względem wyników analizy podstawowej.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana prawdopodobieństwa uzyskania tpCR (wariant 8 i 11 deterministycznej analizy wrażliwości) w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS, wpływa na zmianę wniosku dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii.

Parametry, których zmiana wpływa na co najmniej +/-10% na zmianę wartości ICUR względem wyniku analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 50. Wybrane wyniki analizy wrażliwości**

Wariant analizy	Wartość ICUR [PLN/QALY]		Zmiana % wyniku względem wyniku z analizy podstawowej	
	ICUR z RSS	ICUR bez RSS	z RSS	bez RSS
Analiza podstawowa		91 770		-
2		77 881		-15,13
3		119 378		30,08
8		225 934		146,20
9		47 492		-48,25
10		55 512		-39,51
11		218 637		138,24
12		86 774		-5,44
13		85 124		-7,24
16		86 090		-6,19
17		84 074		-8,39
18		105 749		15,23
19		98 734		7,59
21		74 245		-19,10
22		107 099		16,70
27		40 711		-55,64
31		40 130		-56,27
32		118 843		29,50
34		108 016		17,70
35		109 694		19,53
36		97 062		5,77
37		118 255		28,86

#### Dodatkowo analiza wrażliwości

Ponadto w ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił szereg wariantów analizy wrażliwości. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości przedstawione w ramach uzupełnień wymagań minimalnych**

Testowany parametr	Wartość ICUR [PLN/QALY]		Zmiana % wyniku względem wyniku z analizy podstawowej	
	ICUR z RSS	ICUR bez RSS	z RSS	bez RSS
Scenariusz bez uwzględnienia aktualnego i zarazem wnioskowanego RSS dla pertuzumabu przy jednoczesnym uwzględnieniu aktualnego instrumentu dzielenia ryzyka (z aktualnym RSS) dla trastuzumabu oraz docetakselu				
Preparat Perjeta i Herceptin podawany w formie dożylniej (zgodnie z badaniem NeoSphere) PT(iv)D -> T(iv) vs T(iv) -> T(iv)		88 023		-4,08
Preparat Perjeta i Herceptin podawany w formie podskórnej PT(sc)D -> T(sc) vs T(sc) -> T(sc)		88 003		-4,10
Minimalny: (0 zdarzeń u łącznej liczby 107 pacjentów) odsetek wystąpień zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory w grupie leczonej schematem pertuzumab+trastuzumab+docetaksel bez modyfikacji wartości dla schematu trastuzumab+docetaksel (4 zdarzenia u łącznej liczby 4 pacjentów)		90 870		-0,98

Testowany parametr	Wartość ICUR [PLN/QALY]		Zmiana % wyniku względem wyniku z analizy podstawowej	
	ICUR z RSS	ICUR bez RSS	z RSS	bez RSS
Maksymalny: (107 zdarzeń u łącznej liczby 107 pacjentów) odsetek wystąpienia zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory w grupie leczonej schematem pertuzu-mab+trastuzumab+docetaksel bez modyfikacji wartości dla schematu trastuzumab+docetaksel (4 zdarzenia u łącznej liczby 4 pacjentów)	■	96 792	■	5,47
Uwzględnienie danych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych z analizy klinicznej (zdarzenia niepożądane z całego okresu leczenia (neoadjuwant + adjuwant) – AEs w ≥3 st., które najczęściej występowały w badaniu).	■	92 286	■	0,56

### Wyniki analizy probabilistycznej

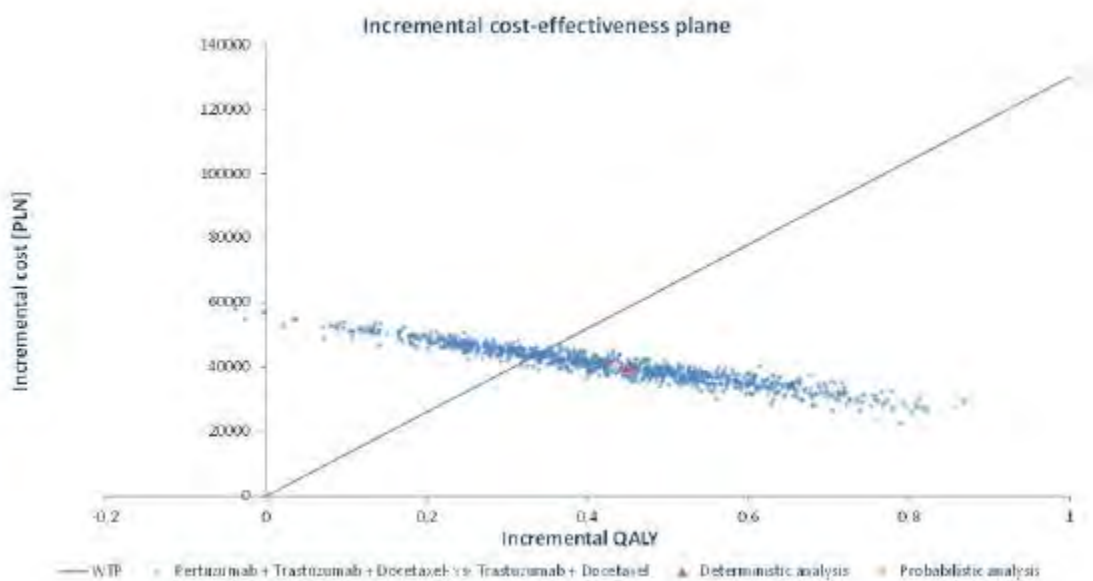
W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim krytycznym, wg autorów modelu, parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach AE Wnioskodawcy dotyczących skuteczności, kosztów oraz użyteczności. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawca przedstawił w postaci średniej wartości ICUR z 1 000 iteracji.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Wyniki analizy probabilistycznej

Scenariusz	Średnia wartość ICUR [PLN/QALY] uzyskana w analizie probabilistycznej	Analiza podstawowa wartość ICUR [PLN/QALY]
z RSS	■	■
bez RSS	92 988	91 770

Poniżej przedstawiono wykres scatter plot z perspektywy NFZ (bez RSS).



Rysunek 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w postaci wykresu scatter plot z perspektywy NFZ (bez RSS)

Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana będzie użyteczna kosztowo wynosi 72% (p. NFZ bez RSS) oraz ■ (p. NFZ z RSS).

### Komentarz analityków AOTMiT

Biorąc pod uwagę iż, w badaniu NeoSphere (wyniki dla 5-letniej obserwacji) nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla parametru EFS oraz DFS między porównywanymi schematami leczenia oraz pozostałe uwagi do AE przytoczone w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”, przedstawione przez Wnioskodawcę wyniki analizy probabilistycznej nie odzwierciedlają rzeczywistych wyników uzyskanych

w badaniu NeoSphere (wykresy scatter plot wskazują na jednoznaczłą poprawę jakości życia pacjentów leczonych schematem P+T+Dx, w stosunku do pacjentów leczonych schematem T+Dx).

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 53. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Perjeta i Herceptin jest zgodne z ich aktualnymi ChPL
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W opinii analityków Agencji wybrany przez Wnioskodawcę komparator, tj. schemat T+Dx, jest zasadny (Patrz rozdział AWA „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przy braku współpłaceni świadczeniobiorcy, przyjęto wyłącznie perspektywę płatnika publicznego (NFZ).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa schematu P+T+Dx w porównaniu ze schematem T+Dx pochodzą z badania NeoSphere. W zakresie skuteczności model bezpośrednio korzysta z pierwszorzędowego punktu końcowego badania NeoSphere tj. odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź patologiczną (tpCR, ang. total pathological complete response) oraz danych na temat występowania działań niepożądanych. Patrz komentarz analityków przedstawiony w rozdz.5.3.2. AWA „Ocena danych wejściowych do modelu.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie ekonomicznej przyjęto 50 letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywności. Wiek pacjentów włączonych do modelu wynosi 50,0 lata. Dane na temat przeżycia w modelu Wnioskodawcy wskazują, że po 50 latach zmarło 97,7% pacjentów w grupie stosującej schemat P+T+Dx oraz 97,9% w grupie stosującej schemat T+Dx.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony poprawnie. W celu oszacowania ilorazu kosztów i efektów wykorzystano wartości użyteczności przedstawione w publikacji Lidgren 2007
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną (jedno- i wielokierunkową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

1. Zależność pomiędzy całkowitą odpowiedzią patologiczną tpCR a długookresowym przeżyciem bez wznowy lokalnej lub regionalnej i bez progresji.

Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej (AK Perjeta 2017) dostarczyły wyniki (PFS, DFS i OS) dla 5-letniego okresu obserwacji (badanie NeoSphere), który nie był horyzontem dożywności dla pacjentek włączonych do badania. W związku z powyższym w modelowaniu uwzględniono odsetek pacjentek, u których uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną (tpCR), a następnie uzależniono długookresowe przeżycie EFS

w zależności od statusu odpowiedzi tpCR: u pacjentek, u których uzyskano odpowiedź tpCR stwierdza się istotnie statystycznie dłuższe przeżycie bez wznowy lub progresji oraz dłuższe przeżycie całkowite w porównaniu z pacjentkami, u których nie uzyskano odpowiedzi tpCR (Cortazar 2014, Broglio 2016). W modelu przyjęto krzywe przeżycia EFS z badania Cortazar 2016 zależne od statusu tpCR w populacji HER2-pozytywnej. Istotną statystycznie zależność pomiędzy statusem odpowiedzi tpCR i długookresowym przeżyciem EFS wykazano między innymi w metaanalizach Cortazar 2014 (analiza CTneoBC zlecona przez FDA) i Broglio 2016 (szczegółowy przegląd dowodów naukowych dotyczących zależności przeprowadzono w analizie problemu zdrowotnego APD PERJETA 2017). Zależność pomiędzy statusem tpCR i długookresowym przeżyciem EFS została zaakceptowana przez agencje EMA, FDA oraz NICE (FDA 2014, NICE 2016). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi tpCR zaczerpnięto z badania NeoSphere (badanie RCT włączone do analizy klinicznej AK Perjeta 2017). W badaniu NeoSphere różnica pomiędzy prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi tpCR była istotna statystycznie na korzyść schematu leczenia z zastosowaniem pertuzumabu (Gianni 2012).

Wobec powyższego przyjęcie zależności pomiędzy statusem odpowiedzi pCR i długookresowym EFS jest najlepszym możliwym – akceptowanym przez NICE/ERG (NICE 2016) – podejściem do modelowania dożywnego przebiegu życia chorej na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.

Przyjęcie rzeczowej zależności może wpływać na niepewność odnośnie długookresowych wyników (wyrażonych w latach życia oraz latach życia skorygowanych o jakość w horyzoncie dożywnym), w związku z czym w ramach analizy wrażliwości przetestowano stabilność wyników przeprowadzając:

- Obliczenia dla alternatywnych założeń dotyczących krzywych przeżycia EFS (warianty od 12. do 16. w analizie wrażliwości); koszt uzyskania dodatkowego QALY w analizie wrażliwości był bardzo zbliżony do wyniku analizy podstawowej ( $\pm 10$  tys. PLN/QALY, zobacz Tabela 22, str. 75 oraz Tabela 23, str. 78) i nie przekroczył progu opłacalności; warto również odnotować, że w wariacie 16. przeprowadzono obliczenia ekstrapolując krzywe przeżycia EFS zaczerpnięte bezpośrednio z badania NeoSphere (5-letni horyzont obserwacji; Gianni 2016) – koszt uzyskania QALY był mniejszy od wyniku analizy podstawowej, co potwierdza, że założenia poczynione w analizie nie faworyzowały pertuzumabu.
  - Obliczenia dla lewych i prawych końców 95% przedziałów ufności wokół odsetka odpowiedzi tpCR (warianty analizy wrażliwości od 8. do 11.). W wariacie bez RSS w dwóch wariantach analizy wrażliwości (lewy koniec 95% CI dla % tpCR w ramieniu P+T+Dx oraz prawy koniec 95% CI dla % tpCR w ramieniu T+Dx) wyniki przekroczyły [redacted]. Te same warianty lecz z uwzględnieniem RSS, [redacted]. Powyższe pozwala stwierdzić, że proponowany instrument dzielenia ryzyka pozwala efektywnie obniżyć koszty, zapewniając osiągnięcie w pełni akceptowalnego kosztu uzyskania QALY (Tabela 22, str. 75 oraz Tabela 23, str. 78).
2. Różnice w prawdopodobieństwie przeżycia bez wznowy lokalnej lub regionalnej i bez progresji dla porównania P+T+Dx vs T+Dx występują jedynie w trakcie pierwszych 7 lat leczenia.

W analizie przyjęto, że od 8. roku miesięczne prawdopodobieństwo wznowy lub progresji w ramieniu T+Dx jest równe miesięcznemu prawdopodobieństwu wznowy lub progresji dla ramienia P+T+Dx. Generalnie, okres utrzymującej się różnicy w skuteczności nie powinien być krótszy niż 5 lat (od rozpoczęcia leczenia), gdyż w badaniu NeoSphere wykazano różnice w EFS dla 5-letniego horyzontu obserwacji (Gianni 2016). Przyjęcie w modelu, że przewaga P+T+Dx uzyskana w 5-letnim horyzoncie utrzymana zostanie jedynie przez następne 2 lata, należy uznać za założenie konserwatywne – potencjalnie zaniżające różnicę w wynikach zdrowotnych na korzyść komparatora (T+Dx). Założenie to zostało zaakceptowane przez NICE i ERG (NICE 2016).

W analizie wrażliwości (warianty 35. i 36.) przeprowadzono obliczenia dla cenzury czasowej wynoszącej 5 i 10 lat. Wyniki analizy wrażliwości nie odbiegały istotnie od wyniku analizy podstawowej, a wniosek o opłacalności został zachowany (Tabela 22, str. 75 oraz Tabela 23, str. 78).

3. Po 7 latach nie wystąpi wznowa lokalna lub regionalna ani nie wystąpią przerzuty, czyli pacjentki pozostające w stanie EFS po 7. roku od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego mogą jedynie umrzeć z prawdopodobieństwem na poziomie populacji ogólnej (według danych GUS).

Analogiczne założenie zostało zaakceptowane przez SMC i NICE/ERG (SMC 2016a, SMC 2016b, NICE 2016).

W ramach oceny NICE 2016 eksperci wskazali, że powyższe założenie jest w pełni uzasadnione dla subpopulacji pacjentek z hormononiezależnym (ER- oraz PgR-) rakiem piersi, natomiast u pacjentek z hormonozależnym (ER+ lub PgR+) rakiem piersi wznowy lokalne lub regionalne i przerzuty mogą wystąpić również po 7 latach. W badaniu NeoSphere, z którego pochodzi główny punkt końcowy uwzględniony w modelu (odpowiedź tpCR), hormononiezależny rak piersi stwierdzono u 53% pacjentek włączonych do badania, w związku z czym przyjęcie cenzury czasowej na poziomie 7 lat nie wpływa istotnie na końcowe całkowite wyniki analizy ekonomicznej.

W ramach analizy wrażliwości (warianty 37. i 38.) przeprowadzono obliczenia dla cenzury czasowej wynoszącej 5 i 10 lat. Wyniki analizy wrażliwości nie odbiegały znacząco od wyników analizy podstawowej (Tabela 22, str. 75 oraz Tabela 23, str. 78).

#### 4. Prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów odległych po wystąpieniu wznowy miejscowej lub regionalnej.

Ze względu na brak danych dotyczących progresji po wystąpieniu wznowy miejscowej lub regionalnej w populacji ściśle zgodnej z docelową (miejscowo zaawansowany rak HER2-dodatni), ryzyko wystąpienia przerzutów po wystąpieniu wznowy miejscowej/regionalnej modelowano w oparciu o wyniki analizy przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DDFS) przedstawione w pracy Wapnir 2006. Analizę DDFS przeprowadzono w podgrupach pacjentek, u których wystąpiła wznowa miejscowa w obrębie piersi po leczeniu oszczędzającym (IBTR) lub inne rodzaje wznowy lokalnej lub regionalnej (oLRR). Ze względu na fakt, że nawroty typu IBTR mogłyby zostać przypisane rzadko stosowanej w populacji docelowej operacji oszczędzającej pierś (BCS; [redacted]) w warunkach polskich zgodnie z wynikami badania MAP 2016), w niniejszym modelu wykorzystano wyniki DDFS po nawrotach typu oLRR.

Wytyczne AOTMiT 2016 zalecają aby dla kluczowych parametrów modelowania przeprowadzić przegląd systematyczny. W przypadku prawdopodobieństwa wystąpienia przerzutów odległych po wystąpieniu wznowy miejscowej lub regionalnej nie przeprowadzono przeglądu systematycznego gdyż parametr ten nie wpływa w sposób kluczowy na koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (co zostało zbadane przed rozpoczęciem modelowania i co zostało potwierdzone w ramach analizy wrażliwości). W ramach analizy wrażliwości (warianty 19. i 20.) przeprowadzono obliczenia uwzględniające prawdopodobieństwo zmniejszone i zwiększone o 50% w stosunku do wartości z analizy podstawowej. Wyniki analizy wrażliwości nie odbiegały znacząco od wyników analizy podstawowej (Tabela 22, str. 75 oraz Tabela 23, str. 78).

#### 5. Koszty leczenia wznowy lokalnej lub regionalnej.

Koszty leczenia wznowy lokalnej lub regionalnej przyjęto w oparciu o analizę ekonomiczną Orlewska 2006, w której przeprowadzono ocenę ekonomiczną trastuzumabu w terapii adjuwantowej raka piersi w Polsce. Rodzaj i ilość zużytych zasobów w analizie Orlewska 2006 określono na podstawie opinii 3 ekspertów onkologów z Centrum Onkologii w Warszawie oraz Wojewódzkiego Ośrodka Onkologicznego w Opolu i 3 ekspertów kardiologów z Centrum Kardiologii w Warszawie, którzy wypełnili odpowiednio skonstruowane kwestionariusze. Wartości z analizy Orlewska 2006, oszacowane dla 2006 roku, zaktualizowano na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” (GUS CPI 2016). W skali 11 lat (licząc od roku 2006) mogła ulec zmianie praktyka kliniczna oraz wycena świadczeń, w związku z czym użycie indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” może nie gwarantować precyzyjnego oszacowania aktualnych kosztów. Z drugiej strony: leczenie wznowy jest bardzo spersonalizowane (zależy od rodzaju i czasu od zakończenia pierwotnie stosowanego leczenia, objętości i lokalizacji nawrotu; PTOK 2015a), wobec czego szacowanie kosztów w oparciu o wytyczne leczenia mogłoby być bardzo nieprecyzyjne.

W związku z powyższymi wątpliwościami w analizie wrażliwości (warianty 25. i 26.) przeprowadzono obliczenia dla szerokiego zakresu niepewności ( $\pm 50\%$  kosztów leczenia wznowy przyjętych w analizie podstawowej). Wyniki analizy wrażliwości nie odbiegały znacząco od wyników analizy podstawowej (Tabela 22, str. 75 oraz Tabela 23, str. 78).

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Herceptin (trastuzumab) oraz chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentek chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania NeoSphere wykazującym istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź patologiczną pacjentów stosujących schemat P+T+Dx w porównaniu do pacjentów stosujących schemat T+Dx w populacji docelowej

Uzasadnienie do wyboru komparatora zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”. Długość przyjętego horyzontu czasowego jest zgodna z wytycznymi AOTMiT.

#### Struktura modelu

Badanie NeoSphere było otwartym (open-label) randomizowanym badaniem drugiej fazy, którego pierwszorzędownym punktem końcowym była całkowita odpowiedź patologiczna pCR. Drugorzędowymi punktami końcowymi były DFS i EFS, w badaniu tym nie badano wpływu zastosowanym terapii na przeżycie



całkowite. Również nie badano wpływu zastosowanych terapii na jakość życia pacjentów. Liczebność próby badania była dostosowana do wykrycia różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego.

W oparciu o uzyskany w badaniu NeoSphere status odpowiedzi tpCR, między grupą stosującą schemat P+T+Dx a T+Dx, modelowano krzywe przeżycia EFS z badania Cortazar 2014 dla populacji HER2-pozytywnej.

Modelowany EFS przekłada się na prawdopodobieństwo progresji (czasem w stanie EFS), na podstawie tego parametru modelowane są wszystkie wyniki zdrowotne uzyskiwane w modelu. W pracy Cortazar 2014 wykazano istotną statystycznie zależność między występowaniem pCR a EFS i OS na poziomie pacjenta, lecz nie na poziomie badań i z tego względu autorzy badania nie uznali pCR, jako zwalidowany surogat punktu końcowego dla EFS i OS. Także w raporcie ERG 2016 stwierdzono, iż dostępne dowody nie są przekonujące w kwestii przełożenia pozytywnego wyniku w zakresie pCR na przeżycie ogólne (jednakże ERG ostatecznie zaakceptował strukturę modelu i NICE wydał pozytywną rekomendację dla Pertuzumabu we wnioskowanym wskazaniu).

Uwagi dotyczące pCR jako punktu końcowego przedstawiono w rozdziale 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków”

Ponadto w badaniu Neosphere, wyniki dla 5-letniej obserwacji, nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla parametru EFS oraz DFS między porównywanymi schematami leczenia. Nie zaobserwowano także statystycznie istotnej różnicy w proporcji zgonów pomiędzy dwoma grupami, jednak więcej osób zmarło w grupie pacjentów stosujących pertuzumab w ramach terapii neoadjuwantowej [8 (7,5%) chorych w grupie P+T+Dx i 6 (5,6%) chorych w grupie T+Dx]. Natomiast wykazano istotne statystycznie różnice, dla parametru RD (ang. risk difference), na niekorzyść schematu P+T+Dx pod względem: przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, upośledzenie czynności lewej komory serca, obniżenie LVEF do < 50% i o  $\geq 10$  p.p. względem wartości wyjściowej. Wyżej wymienione różnice między ocenianymi terapiami nie znalazły odzwierciedlenia w strukturze modelu przedstawionym Agencji.

Uwzględnienie w modelu wyłącznie wyników zdrowotnych w postaci pCR prowadzi do rozbieżności między wynikami modelu, w zakresie EFS oraz OS, a danymi pochodzącymi z badania Neosphere dla 5-letniej obserwacji. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.3.3. „Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej”

W związku z ograniczeniami zawartymi w Ocenie analizy klinicznej AWA, dotyczącymi pCR jako surogatowego punktu końcowego oraz brakiem jednoznacznych dowodów naukowych (w zakresie punktów końcowych istotnych z punktu widzenia pacjenta tj. EFS i OS) wskazujących na przewagę schematu P+T+Dx nad T+Dx w leczeniu neoadjuwantowego raka piersi, u pacjentek z HER2 dodatnim miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, wyniki analizy ekonomicznej charakteryzują się niepewnością i należy jest traktować z ostrożnością.

#### Wybór komparatorów

Wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny. Uzasadnienie wyboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6.

#### Dodatkowe uwagi

W modelu nie uwzględniono czynników mających wpływ na koszty i wyniki zdrowotne tj.: kosztów związanych z opieką końca życia; braku możliwości operacji, jako jednej z form leczenia w stanie wznowy lokalnej lub regionalnej; jednakże pominięcie ww. kosztów prowadzi do zwiększenia oszacowanej wartości ICUR, więc nie faworyzuje ocenianej technologii.

Również założenie o uwzględnieniu, po 7 roku od rozpoczęcia terapii neoadjuwantowej, wyłącznie śmierci na poziomie populacji ogólnej prowadzi do przeszacowania wyników zdrowotnych uzyskiwanych w modelu. Jednak przeszacowanie to dotyczy obydwu porównywanych grup i nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.

### **5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**

Podstawowy parametr dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią względem trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (odpowiedź tpCR) otrzymano na podstawie randomizowanego i niezaślepionego (open label) – badania NeoSphere.

Wyniki badania dla pierwszorzędnego punktu końcowego, ocenianym w 12 tygodniu badania, przedstawiono w pracy Gianni 2012, wyniki w zakresie EFS oraz DFS zostały przedstawione w pracy Gianni 2016. Badania NeoSphere zostało zarejestrowane, a wyniki opublikowane na stronie ClinicalTrials.gov (numer identyfikacyjny: NCT00545688). Sponsorem badania była firma Hoffmann-La Roche, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) oraz Herceptin (trastuzumab).

W rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” przedstawiono zastrzeżenia dotyczące wykorzystania w modelu wyłącznie odpowiedzi pCR do modelowania wyników zdrowotnych.

Na podstawie nieopublikowanych danych dokonano wyznaczenia: prawdopodobieństwa pierwszego nawrotu choroby, kosztów standardowej chemioterapii, kosztów leczenia wznowy miejscowej lub regionalnej oraz kosztów podania leków drogą dożylną. Pozostałe parametry modelu zostały oszacowane na podstawie opublikowanych danych.

#### Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną (jedno- i wielokierunkową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano szeroki wachlarz parametrów wpływających na wynik końcowy analizy. W scenariuszu z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS zmiana testowanych parametrów, nie doprowadziła do zmiany wnioskowania na temat użyteczności kosztowej stosowania schematu P+T+Dx.

Testowane w ramach analizy wrażliwości prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od objawów choroby (EFS) na podstawie badania NeoSphere, uwzględnia wyłącznie nieistotny statystycznie wynik dla tego parametru. Scenariusz ten, analogicznie do analizy podstawowej, nie uwzględnia różnic w ilości zgonów, przerwania leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, upośledzenia czynności lewej komory serca obniżenie LVEF do < 50% i o  $\geq 10$  p.p. względem wartości wyjściowej.

Ponadto w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych przedstawiono wyniki analizy wrażliwości badające wpływ: różnych postaci podawanych leków, uwzględnienia najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, wystąpień zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory.

Podczas testowania wpływu wystąpienia zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory, szacowano jedynie koszty zdarzenia. Nie uwzględniono faktu, iż u pacjentów, u których wystąpią zaburzenia czynności lewej komory serca, zgodnie z ChPL Perjeta, „należy poważnie zastanowić się nad przerwaniem terapii produktem Perjeta i trastuzumabem”.

Uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych obejmowały również scenariusz bez uwzględnienia aktualnego i zarazem wnioskowanego RSS dla pertuzumabu przy jednoczesnym uwzględnieniu aktualnego instrumentu dzielenia ryzyka (z aktualnym RSS) dla trastuzumabu oraz docetakselu. Analitycy Agencji dokonali oszacowania wartości ICUR, w którym także nie uwzględniono aktualnego instrumentu dzielenia ryzyka dla trastuzumabu. Zmiana testowanego parametru nie wpływa na zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości Agencji – scenariusz nie uwzględniający RSS**

Testowany parametr	Wartość ICUR [PLN/QALY]	Zmiana % wyniku względem wyniku z analizy podstawowej
Scenariusz bez uwzględnienia aktualnego i zarazem wnioskowanego RSS dla pertuzumabu oraz bez uwzględnienia aktualnego instrumentu dzielenia ryzyka dla trastuzumabu oraz docetakselu	—	—

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miał zaproponowany przez Wnioskodawcę RSS oraz niższe koszty związane z leczeniem uogólnionego raka piersi, natomiast po stronie wyników zdrowotnych dłuższy modelowany czas przeżycia bez wznowy lokalnej lub regionalnej oraz bez progresji związany ze stosowaniem schematu P+T+Dx.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji należy uznać za wystarczający.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez: testowanie wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości; testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych; analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel). Do analizy załączono kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu. Dodatkowo Wnioskodawca wskazuje, iż formą walidacji wewnętrznej była przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości.

Walidację konwergencji przeprowadzono poprzez zestawienie wyników modelu ekonomicznego z wynikami innych modeli dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego oraz wskazanie rozbieżności między przedstawionymi modelami w zakresie przyjętych założeń. W celu odszukania analiz farmakoekonomicznych

dotyczących zastosowania pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi przeprowadzono przegląd systematyczny. Szacowany efekt zdrowotny, w odszukanych analizach, mieścił się w zakresie od 0,26 QALY do 1,06 QALY, a więc jest zgodny z wynikami niniejszej analizy ekonomicznej tj. 0,452 QALY. Nie przedstawiono danych na temat szacowanych kosztów w odnalezionych analizach.

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Wyniki modelu dotyczące EFS i OS zestawiono z wynikami badania NeoSphere oraz badań nierandomizowanych o odpowiednio długim ( $\geq 5$  lat) okresie obserwacji.

Uzyskany w modelu odsetek przeżyć bez wznowy oraz bez progresji dla 5-letniej obserwacji, dla schematu T+Dx, tj. (62%) mieści się w zakresie wyników przeżycia bez wznowy lokalnej lub regionalnej oraz bez progresji odszukanych badań (58-86%). Także uzyskana w modelu wartość dla przeżycia całkowitego, dla 5-letniej obserwacji, dla schematu T+Dx, tj. (91%) mieści się w zakresie wyników przeżycia całkowitego odszukanych badań (71-98%).

#### Komentarz analityków AOTMiT

Porównanie wyników modelowania w zakresie EFS z wynikami badania NeoSphere dla 5-letniej obserwacji wskazuje, iż są one zaniżone zarówno dla schematu T+Dx (62% vs 81%), jak i P+T+Dx (66% vs 86%).

Natomiast porównanie wyników modelowania w zakresie OS z wynikami badania NeoSphere dla jednego roku obserwacji wskazuje, iż są one zaniżone dla schematu T+Dx (99,7% vs 100%) oraz zawyżone dla schematu P+T+Dx (99,7% vs 99,1%). Porównanie wyników modelowania w zakresie OS z wynikami badania NeoSphere dla 5-letniej obserwacji wskazuje, iż są one zaniżone zarówno dla schematu T+Dx (91% vs 94%), jak i P+T+Dx (92% vs 93%).

Należy jednak mieć na uwadze, że badanie Neosphere było badaniem drugiej fazy o małej liczebności próby, zaprojektowanym w celu oszacowania różnic w zakresie pCR (pierwszorzędowy punktu końcowego). Wybrane wyniki walidacji zewnętrznej modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 55. Walidacja zewnętrzna Wnioskodawcy - wybrane wyniki**

Parametr	Schemat leczenia neoadjuwantowego	Źródło danych	1 rok	3 lata	5 lat
Przeżycie wolne od nawrotu EFS	T+Dx.	Projekcja modelu analizy ekonomicznej	94%	74%	62%
		NeoSphere	97%	86%	81%
	P+T+Dx	Projekcja modelu analizy ekonomicznej	95%	76%	66%
		NeoSphere	96%	90%	86%
Przeżycie całkowite (OS)	T+Dx.	Projekcja modelu analizy ekonomicznej	99,7%	97%	91%
		NeoSphere	100%	-	94%
	P+T+Dx	Projekcja modelu analizy ekonomicznej	99,7%	98%	92%
		NeoSphere	99,1%	-	93%

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowo oszacowanie wartości ICUR w scenariuszu bez RSS przedstawiono w rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”.

#### 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Herceptin (trastuzumab) oraz chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentek chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania NeoSphere wykazującym istotnie

statystycznie większy odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź patologiczną pacjentów stosujących schemat P+T+Dx w porównaniu do pacjentów stosujących schemat T+Dx w populacji docelowej

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie schematu P+T+Dx w miejsce schematu T+Dx jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł [REDACTED] PLN/QALY w wariacie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS oraz 91 769,95 PLN/QALY bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS z perspektywy NFZ. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miał zaproponowany przez Wnioskodawcę RSS oraz niższe koszty związane z leczeniem uogólnionego raka piersi, natomiast po stronie wyników zdrowotnych dłuższy modelowany czas przeżycia bez wznowy lokalnej lub regionalnej oraz bez progresji związany ze stosowaniem schematu P+T+Dx.

W związku z ograniczeniami zawartymi w Ocenie analizy klinicznej AWA, dotyczącymi pCR jako surogatowego punktu końcowego oraz brakiem jednoznacznych dowodów naukowych (w zakresie punktów końcowych istotnych z punktu widzenia pacjenta tj. EFS i OS) wskazujących na przewagę schematu P+T+Dx nad T+Dx w leczeniu neoadjuwantowego raka piersi, u pacjentek z HER2 dodatnim miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, wyniki analizy ekonomicznej charakteryzują się niepewnością i należy jest traktować z ostrożnością.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Herceptin® i.v. (trastuzumab, T) stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem (P) i chemioterapią (CTH) w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.”

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy (od 1 stycznia 2018 r. do 31 grudnia 2021 r.).

##### Scenariusze

Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Perjeta (pertuzumab) jest finansowany wyłącznie we wskazaniu obejmującym leczenie zaawansowanego raka piersi w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, natomiast nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi.

Scenariusz nowy

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu Perjeta, wówczas pertuzumab będzie refundowany we wskazaniu obejmującym zarówno leczenie zaawansowanego raka piersi jak i leczenie neoadjuwantowe raka piersi w ramach programu lekowego.

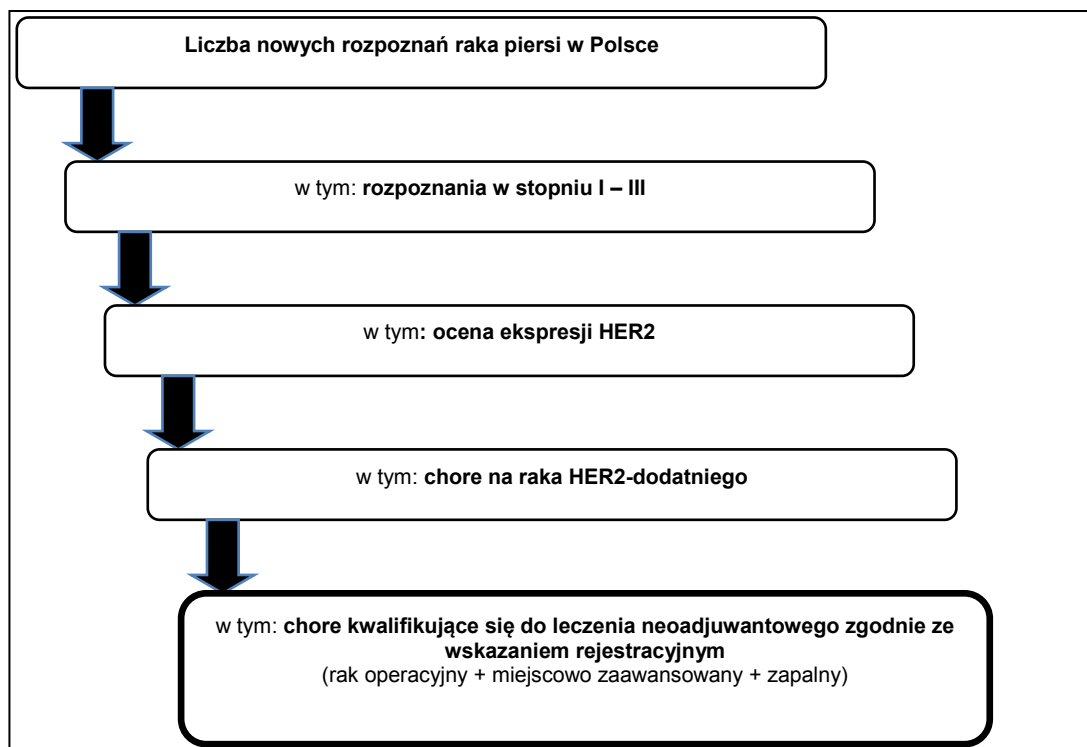
##### Liczebności populacji

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla pertuzumabu stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi przedstawiono na poniższym schemacie (rysunek 4).

##### Analiza wrażliwości

Analiza wpływu na budżet zawiera analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu związanych w szczególności z oszacowaniem populacji docelowej, parametrami demograficzno-klinicznymi leczonej kohorty i długością terapii neoadjuwantowej. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany ceny produktu Perjeta na całkowite i inkrementalne wydatki płatnika publicznego. Przeprowadzono obliczenia w wariantach skrajnych (wchodzących w skład analizy wrażliwości):

- maksymalne inkrementalne wydatki płatnika publicznego (zakładającym maksymalne oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o dane z *AWA Afinitor 2016*);
- minimalne inkrementalne wydatki płatnika (udział pacjentów otrzymujących terapię pertuzumabem zaczerpnięto z raportu *NICE 2016*: P + T(i.v.) + CTH: 85%; P + T(s.c.) + CTH: 15%).



Rysunek 4. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej dla terapii pertuzumabem we wskazaniu leczenia neoadjuwantowego raka piersi

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, przyjęto następujące założenia oparte na odnalezionych źródłach danych:

- Liczbę nowych rozpoznań na raka piersi w Polsce w kolejnych latach obejmujących horyzont analizy (2018-2022) oszacowano na podstawie danych dotyczących prognozowanej liczby nowych przypadków nowotworów złośliwych piersi w roku 2016 oraz prognozowanej liczby nowych przypadków nowotworów złośliwych piersi w roku 2029 w stosunku do roku 2016 z publikacji „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” (MPZ 2015).
- Struktura zachorowań w podziale na stadium rozwoju nowotworu również została zaczerpnięta z publikacji przedstawiającej polskie dane dotyczące zachorowań na nowotwory złośliwe „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” (MPZ 2015).
- Dane dotyczące odsetka chorych z potwierdzoną nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 (tzw. rak HER2-dodatni) zostały zdefiniowane na podstawie publikacji *Barron 2009* oraz *Bilous 2012*.
- Udział chorych spełniających szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia neoadjuwantowego zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym (rak operacyjny + miejscowo zaawansowany + zapalny) zaczerpnięto z niepublikowanego badania dostarczonego przez wnioskodawcę „Proces diagnostyczno-terapeutyczny chorych na HER2-dodatniego raka piersi” (*Roche 2016*).
- Rozkład stopni zaawansowania ustalono na podstawie charakterystyki pacjentek z badań *NeoSphere* oraz *Tryphaena*.

#### Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta (Pertuzumab) w ramach istniejącej grupy limitowej „1147.0, Pertuzumab”. Finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Perjeta jest realizowane w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50).” (MZ 23/02/2017) w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Obecnie pertuzumab znajduje się w odrębnej grupie limitowej „1147.0, Pertuzumab”, gdzie podstawą limitu jest produkt Perjeta (kod EAN: 5902768001006).

**Koszty**

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem następujących kosztów:

- koszty produktu leczniczego Perjeta (Pertuzumab) i Trastuzumab i CTH;
- koszty diagnostyki i monitorowania chorych w ramach programu lekowego;
- koszt podania leków.

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 56. Podsumowanie analizy kosztów**

Kategoria kosztów		Całkowite koszty [PLN]	
		Z RSS	Bez RSS
<b><u>P + T(i.v.) + CTH</u></b>			
Koszt leków	Pertuzumab		
	Trastuzumab i.v.		
	CTH	642,20	642,20
Koszt podania leków			
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia		666,78	666,78
<b>Łączny koszt</b>			
<b><u>T(s.c.) + CTH</u></b>			
Koszt leków	Trastuzumab s.c.		
	CTH		642,20
Koszt podania leków			
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia			666,78
<b>Łączny koszt</b>			

**6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy****Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	1 649	1 664	1 680	1 696

**Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS**

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków	
			[PLN]	[%]
<b>Rok 1</b>				
<b>ŁĄCZNIE</b>				
<b>Pertuzumab</b>				
Trastuzumab i.v.				
Trastuzumab s.c.				
Standardowa CTH				
Koszty podania				
Koszty ryczałtu				
<b>Rok 2</b>				
<b>ŁĄCZNIE</b>				
<b>Pertuzumab</b>				
Trastuzumab i.v.				
Trastuzumab s.c.				
Standardowa CTH				
Koszty podania				
Koszty ryczałtu				
<b>Rok 3</b>				
<b>ŁĄCZNIE</b>				
<b>Pertuzumab</b>				
Trastuzumab i.v.				
Trastuzumab s.c.				

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków	
			[PLN]	[%]
Standardowa CTH				
Koszty podania				
Koszty ryczałtu				
<b>Rok 4</b>				
<b>ŁACZNIE</b>				
<b>Pertuzumab</b>				
Trastuzumab i.v.				
Trastuzumab s.c.				
Standardowa CTH				
Koszty podania				
Koszty ryczałtu				

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Perjeta (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Perjeta w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu (2018-2021). Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Perjeta, wynosi odpowiednio – w pierwszych czterech latach – w scenariuszu nowym oraz 0 PLN rocznie w scenariuszu istniejącym.

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków	
			[PLN]	[%]
<b>Rok 1</b>				
<b>ŁACZNIE</b>	<b>143 190 641</b>	<b>53 001 928</b>	<b>90 188 713</b>	<b>170,2%</b>
<b>Pertuzumab</b>				
Trastuzumab i.v.				
Trastuzumab s.c.				
Standardowa CTH				
Koszty podania				
Koszty ryczałtu				
<b>Rok 2</b>				
<b>ŁACZNIE</b>	<b>154 680 292</b>	<b>53 484 056</b>	<b>101 196 236</b>	<b>189,2%</b>
<b>Pertuzumab</b>				
Trastuzumab i.v.				
Trastuzumab s.c.				
Standardowa CTH				
Koszty podania				
Koszty ryczałtu				
<b>Rok 3</b>				
<b>ŁACZNIE</b>	<b>156 167 603</b>	<b>53 998 326</b>	<b>102 169 277</b>	<b>189,2%</b>
<b>Pertuzumab</b>				
Trastuzumab i.v.				
Trastuzumab s.c.				
Standardowa CTH				
Koszty podania				
Koszty ryczałtu				
<b>Rok 4</b>				
<b>ŁACZNIE</b>	<b>157 654 913</b>	<b>54 512 595</b>	<b>103 142 318</b>	<b>189,2%</b>
<b>Pertuzumab</b>				
Trastuzumab i.v.				
Trastuzumab s.c.				
Standardowa CTH				
Koszty podania				
Koszty ryczałtu				



Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Perjeta (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio 143,2 mln PLN, 154,7 mln PLN, 156,2 mln PLN oraz 157,7 mln PLN.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Perjeta w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 90,2 mln PLN, 101,2 mln PLN, 102,2 mln PLN oraz 103,1 mln PLN w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji programu (2018-2021). Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Perjeta, wynosi odpowiednio – w pierwszych czterech latach – [redacted] w scenariuszu nowym oraz 0 PLN rocznie w scenariuszu istniejącym.

Ponadto w ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił dodatkową analizę bez uwzględnienia aktualnego i zarazem wnioskowanego RSS dla pertuzumabu przy jednoczesnym uwzględnieniu aktualnego instrumentu dzielenia ryzyka (z aktualnym RSS) dla trastuzumabu oraz docetakselu.

**Tabela 60. Wyniki podstawowej analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia aktualnego i zarazem wnioskowanego RSS dla pertuzumabu przy jednoczesnym uwzględnieniu aktualnego instrumentu dzielenia ryzyka (z aktualnym RSS) dla trastuzumabu oraz docetakselu**

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków	
			[PLN]	[%]
<b>Rok 1</b>				
<b>ŁĄCZNIE</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Pertuzumab</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Trastuzumab i.v.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Trastuzumab s.c.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Standardowa CTH	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty ryczałtu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Rok 2</b>				
<b>ŁĄCZNIE</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Pertuzumab</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Trastuzumab i.v.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Trastuzumab s.c.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Standardowa CTH	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty ryczałtu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Rok 3</b>				
<b>ŁĄCZNIE</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Pertuzumab</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Trastuzumab i.v.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Trastuzumab s.c.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Standardowa CTH	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty ryczałtu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Rok 4</b>				
<b>ŁĄCZNIE</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Pertuzumab</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Trastuzumab i.v.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Trastuzumab s.c.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Standardowa CTH	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty ryczałtu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Perjeta (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [redacted].

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Perjeta w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego odpowiednio o [redacted] w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji programu (2018-2021).

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 61. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W celu oszacowania liczby nowych rozpoznań na raka piersi w Polsce i struktury zachorowań w podziale na stadium rozwoju nowotworu wnioskodawca wykorzystał dane z publikacji „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski”. Dane dotyczące odsetka chorych z potwierdzoną nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 zostały zidentyfikowane w publikacjach Barron 2009 oraz Bilous 2012. Natomiast udział chorych spełniających szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia neoadjuwantowego zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym zaczerpnięto z niepublikowanego badania dostarczonego przez wnioskodawcę „Proces diagnostyczno-terapeutyczny chorych na HER2-dodatniego raka piersi” (Roche 2016). Rozkład stopni zaawansowania ustalono na podstawie charakterystyki pacjentek z badań NeoSphere oraz Tryphaena. Wnioskodawca założył, że leczenie pertuzumabem będzie wynosić odpowiednio 1 649 w 2018r, 1 664 w 2019r, 1 680 w 2020r i 1 696 w 2021r. Ograniczeniem założeń wnioskodawcy jest oszacowanie udziału chorych spełniających szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia neoadjuwantowego zaczerpniętego z niepublikowanego badania dostarczonego przez wnioskodawcę (Roche 2016). Ponadto brak jest danych NFZ dotyczących liczebności pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek, na podstawie których można byłoby dokonać weryfikacji założeń wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy (lata 2018-2021). Okres ten jest dłuższy od obowiązywania ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W AWB wnioskodawca przyjął ten sam koszt podania transtuzumabu zarówno w postaci podskórnej jak i dożylniej. Natomiast w AE wnioskodawca dokonał oddzielnego oszacowania kosztów podania leku podskórnie i dożylnie. Koszt podania leku dożylnie był wyższy od kosztu podania leku w postaci podskórnej.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założono, że wszystkie pacjentki z populacji docelowej otrzymają w scenariuszu nowym terapię z zastosowaniem leku Perjeta (tj. udział pertuzumabu wyniesie 100%). Ze względu na fakt, że pacjentki będą diagnozowane i kwalifikowane do leczenia w ciągu całego roku, niewieka część leczonych (tj. pacjentki włączone do leczenia w ostatnich miesiącach roku) nie otrzymają wszystkich zaplanowanych cykli terapii neoadjuwantowej w ciągu pierwszego roku. W związku z tym Wnioskodawca założył, że pierwszo-roczy udział pertuzumabu wyniesie 90%. Z kolei w raporcie ERG NICE z 2016 r. wnioskodawca przyjął, że w pierwszym roku pertuzumab otrzyma 30% pacjentek, natomiast w 5 roku refundacji pertuzumab otrzyma 70% pacjentek.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Wybór komparatora w poszczególnych analizach załączonych do wniosku (AKL, AE, AWB) nie jest spójny. W AKL i AWB wnioskodawca za komparator dla pertuzumabu przyjął trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią. Natomiast w przypadku AE Wnioskodawca zawęził wybór komparatora jedynie do terapii trastuzumab + docetaksel.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Według danych przesłanych przez NFZ liczba leczonych pacjentów (unikalne, zanonimizowane numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 C50 wynosiła 187 576 w 2015 r i 194 683 w 2016 r. Natomiast Agencja nie otrzymała danych od NFZ

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		dotyczących liczby pacjentów leczonych przedoperacyjnie (neoadjuwantowo) lub pooperacyjnie (adjuwantowo) w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi ICD10 C50”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	W analizie podstawowej Wnioskodawca przyjął, że 100% pacjentek będzie otrzymywać trastuzumab dożylnie. Z kolei w analizie wrażliwości założono, że 15% pacjentek otrzyma trastuzumab podskórnie. Wnioskodawca nie podał uzasadnienia do ww. założeń.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W chwili obecnej pertuzumab znajduje się w odrębnej grupie limitowej „1147.0, Pertuzumab”, gdzie podstawą limitu jest produkt Perjeta (kod EAN: 5902768001006).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Odnaleziono niespójność pomiędzy analizą wpływu na budżet a analizą ekonomiczną. Wnioskodawca za technologie alternatywną przyjął chemioterapię neoadjuwantową stosowaną w skojarzeniu z trastuzumabem (bez udziału pertuzumabu). Natomiast w analizie ekonomicznej jako technologię alternatywną przyjęto trastuzumab w skojarzeniu z em.

Wnioskodawca uzasadniał wybór docetakselu jako spójny z badaniem NeoSphere, w którym porównywano pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w stosunku do terapii trastuzumabem i docetakselem. Jednakże brak jest danych potwierdzających, że najczęściej stosowaną składową terapii neoadjuwantowej CTH stanowi docetaksel.

Wątpliwości budzi założenie Wnioskodawcy, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej otrzymają leczenie neoadjuwantowe trastuzumabem (s.c.). Brak jest danych na podstawie których można by było zweryfikować powyższe założenie. Założono konserwatywnie, że wszystkie pacjentki z populacji docelowej otrzymają w scenariuszu nowym terapię z zastosowaniem leku Perjeta (tj. udział pertuzumabu wyniesie 100%). Ze względu na fakt, że pacjentki będą diagnozowane i kwalifikowane do leczenia w ciągu całego roku, niewielka część leczonych (tj. pacjentki włączone do leczenia w ostatnich miesiącach roku) nie otrzyma wszystkich zaplanowanych cykli terapii neoadjuwantowej w ciągu pierwszego roku dlatego też Wnioskodawca założył, że pierwszo-roczny udział pertuzumabu będzie wyniósł 90%. Powyższe założenie obarczone jest niepewnością. W raporcie ERG NICE 2016 r Wnioskodawca przyjął, że w pierwszym roku 30% pacjentek otrzyma pertuzumab, natomiast w 5 roku refundacji 70 %.

W analizie kosztów uwzględniono najczęściej stosowane schematy neoadjuwantowej CTH stosowanej w leczeniu chorych na raka piersi w stopniu II-IIIc oszacowane na podstawie wyników badania Roche 2016 dostarczonego przez Wnioskodawcę. Powyższe założenie jest obarczone niepewnością ze względu na to, iż pochodzi z niepublikowanego badania. Ponadto ze względu na brak danych NFZ dotyczących odsetek pacjentek stosujących poszczególne schematy leczenia możliwość weryfikacji założeń Wnioskodawcy jest ograniczona.

W ramach analizy wrażliwości (wariant III) testowano wariant, w którym uwzględniono oszczędności kosztów leczenia nawrotu raka piersi u chorych stosujących leczenie wnioskowaną terapią opierając się na wynikach badania NeoSphere. Jednakże w badaniu Neosphere nie testowano punktu końcowego związanego z nawrotem raka piersi. Wykazano natomiast, iż w przypadku punktu końcowego DFS –przeżycie bez wznowy brak jest istotności statystycznej pomiędzy porównywanymi terapiami.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano następujące warianty:

- I. Cena leku Perjeta zwiększona o 5%;
- II. Cena leku Perjeta zmniejszona o 5%;
- III. Uwzględnienie oszczędności z kosztów nawrotu raka piersi;

- IV. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o *AWA Afinitor 2016* (**wariant maksymalny**);  
 V. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o *KRN 2014*;  
 VI. Liczebność populacji docelowej z korektą o liczbę aktualnie leczonych w programie;  
 VII. Udział pacjentów otrzymujących terapię pertuzumabem z *NICE 2016* (**wariant minimalny**);  
 VIII. Masa ciała z *NeoSphere* (67,26 kg);  
 IX. Masa ciała pacjentów z *NICE 2016* (73,10 kg);  
 X. Alternatywne udziały leczenia neoadjuwantowego (P + T(i.v.) + CTH: 85%, P + T(s.c.) + CTH: 15%);  
 XI. Minimalna liczba cykli leczenia neoadjuwantowego;  
 XII. Maksymalna liczba cykli leczenia neoadjuwantowego;

Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości: p. NFZ, bez RSS

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
<b>Analiza podstawowa</b>				
Rok 1	RAZEM	143 190 641	53 001 928	90 188 713
Rok 2	RAZEM	154 680 292	53 484 056	101 196 236
Rok 3	RAZEM	156 167 603	53 998 326	102 169 277
Rok 4	RAZEM	157 654 913	54 512 595	103 142 318
<b>I. Cena leku Perjeta zwiększona o 5%</b>				
Rok 1	RAZEM	147 577 053	53 001 928	94 575 124
Rok 2	RAZEM	159 602 065	53 484 056	106 118 009
Rok 3	RAZEM	161 136 700	53 998 326	107 138 374
Rok 4	RAZEM	162 671 335	54 512 595	108 158 740
<b>II. Cena leku Perjeta zmniejszona o 5%</b>				
Rok 1	RAZEM	138 804 230	53 001 928	85 802 302
Rok 2	RAZEM	149 758 520	53 484 056	96 274 464
Rok 3	RAZEM	151 198 505	53 998 326	97 200 180
Rok 4	RAZEM	152 638 491	54 512 595	98 125 896
<b>III. Uwzględnienie oszczędności z kosztów nawrotu raka piersi</b>				
Rok 1	RAZEM	142 765 020	53 001 928	89 763 092
Rok 2	RAZEM	152 310 416	53 484 056	98 826 360
Rok 3	RAZEM	150 995 106	53 998 326	96 996 780
Rok 4	RAZEM	149 198 859	54 512 595	94 686 264
<b>IV. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o <i>AWA Afinitor 2016</i></b>				
Rok 1	RAZEM	169 657 231	62 805 195	106 852 036
Rok 2	RAZEM	183 311 019	63 383 749	119 927 270
Rok 3	RAZEM	185 077 201	63 994 444	121 082 756
Rok 4	RAZEM	186 750 425	64 572 998	122 177 427
<b>V. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o <i>KRN 2014</i></b>				
Rok 1	RAZEM	125 536 690	46 477 130	79 059 560
Rok 2	RAZEM	135 624 126	46 894 975	88 729 152

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
Rok 3	RAZEM	136 925 523	47 344 961	89 580 563
Rok 4	RAZEM	138 133 963	47 762 805	90 371 158
<b>VI. Liczebność populacji docelowej z korektą o liczbę aktualnie leczonych w programie</b>				
Rok 1	RAZEM	112 008 453	41 463 000	70 545 453
Rok 2	RAZEM	121 029 892	41 848 702	79 181 190
Rok 3	RAZEM	122 145 375	42 234 405	79 910 970
Rok 4	RAZEM	123 260 858	42 620 107	80 640 751
<b>VII. Udział pacjentów otrzymujących terapię pertuzumabem z NICE 2016</b>				
Rok 1	RAZEM	116 127 946	53 001 928	63 126 018
Rok 2	RAZEM	124 333 584	53 484 056	70 849 528
Rok 3	RAZEM	125 516 820	53 998 326	71 518 494
Rok 4	RAZEM	126 700 055	54 512 595	72 187 459
<b>VIII. Masa ciała z NeoSphere (67,26 kg)</b>				
Rok 1	RAZEM	141 366 559	53 001 928	88 364 631
Rok 2	RAZEM	152 633 581	53 484 056	99 149 525
Rok 3	RAZEM	154 101 212	53 998 326	100 102 886
Rok 4	RAZEM	155 568 842	54 512 595	101 056 247
<b>IX. Masa ciała pacjentów z NICE 2016 (73,10 kg)</b>				
Rok 1	RAZEM	145 144 091	53 001 928	92 142 163
Rok 2	RAZEM	156 872 160	53 484 056	103 388 104
Rok 3	RAZEM	158 380 546	53 998 326	104 382 221
Rok 4	RAZEM	159 888 932	54 512 595	105 376 337
<b>X. Alternatywne udziały leczenia neoadjuwantowego (P + T(i.v.) + CTH: 85%, P + T(s.c.) + CTH: 15%)</b>				
Rok 1	RAZEM	142 821 568	53 001 928	89 819 640
Rok 2	RAZEM	154 266 174	53 484 056	100 782 119
Rok 3	RAZEM	155 749 503	53 998 326	101 751 177
Rok 4	RAZEM	157 232 832	54 512 595	102 720 236
<b>XI. Minimalna liczba cykli leczenia neoadjuwantowego</b>				
Rok 1	RAZEM	107 594 828	36 385 763	71 209 065
Rok 2	RAZEM	113 064 607	36 716 743	76 347 864
Rok 3	RAZEM	114 151 767	37 069 789	77 081 978
Rok 4	RAZEM	115 238 926	37 422 834	77 816 092
<b>XII. Maksymalna liczba cykli leczenia neoadjuwantowego</b>				
Rok 1	RAZEM	183 336 324	72 771 526	110 564 798

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
Rok 2	RAZEM	204 193 845	73 433 486	130 760 359
Rok 3	RAZEM	206 157 247	74 139 578	132 017 670
Rok 4	RAZEM	208 120 650	74 845 669	133 274 981

Z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka maksymalne wydatki inkrementalne odnotowano w wariantcie IV analizy wrażliwości zakładającym oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o dane z *AWA Afinitor 2016*. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Perjeta, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno 106,9 mln PLN (Rok 1), 119,9 mln PLN (Rok 2), 121,1 mln PLN (Rok 3) i 122,2 mln PLN (Rok 4) w pierwszych czterech latach refundacji pertuzumabu. Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Perjeta będą równe odpowiednio [redacted] w pierwszych czterech latach od wprowadzenia refundacji pertuzumabu.

Z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka minimalne wydatki inkrementalne odnotowano w wariantcie VII analizy wrażliwości w którym udział pacjentów otrzymujących terapię pertuzumabem zaczerpnięto z *NICE 2016*. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Perjeta, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno 63,1 mln PLN (Rok 1), 70,8 mln PLN (Rok 2), 71,5 mln PLN (Rok 3) i 72,2 mln PLN (Rok 4) w pierwszych czterech latach refundacji pertuzumabu. Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Perjeta będą równe odpowiednio [redacted] w pierwszych czterech latach od wprowadzenia refundacji pertuzumabu.

**Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości: p. NFZ, z RSS**

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
<b>Analiza podstawowa</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>I. Cena leku Perjeta zwiększona o 5%</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>II. Cena leku Perjeta zmniejszona o 5%</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>III. Uwzględnienie oszczędności z kosztów nawrotu raka piersi</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
<b>IV. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o AWA Afinitor 2016</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>V. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o KRN 2014</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>VI. Liczebność populacji docelowej z korektą o liczbę aktualnie leczonych w programie</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>VII. Udział pacjentów otrzymujących terapię pertuzumabem z NICE 2016</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>VIII. Masa ciała z NeoSphere (67,26 kg)</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>IX. Masa ciała pacjentów z NICE 2016 (73,10 kg)</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>X. Alternatywne udziały leczenia neoadjuwantowego (P + T(i.v.) + CTH: 85%, P + T(s.c.) + CTH: 15%)</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>XI. Minimalna liczba cykli leczenia neoadjuwantowego</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>XII. Maksymalna liczba cykli leczenia neoadjuwantowego</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			

Z perspektywy płatnika publicznego uwzględniając proponowany instrument dzielenia ryzyka maksymalne wydatki inkrementalne (w pierwszym roku) odnotowano w wariantcie IV analizy wrażliwości zakładającym oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o dane z *AWA Afinitor 2016*. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Perjeta, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [redacted] w pierwszych czterech latach refundacji pertuzumabu. Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Perjeta będą równe odpowiednio [redacted] w pierwszych czterech latach od wprowadzenia refundacji pertuzumabu. Także w wariantcie zakładającym, że u każdej pacjentki zostanie zastosowane 6 cykli leczenia neoadjuwantowego (wariant XII) zanotowano najwyższe wyniki inkrementalne w dalszych latach horyzontu czasowego.

Z perspektywy płatnika publicznego uwzględniając proponowany instrument dzielenia ryzyka minimalne wydatki inkrementalne odnotowano w wariantcie VII analizy wrażliwości w którym udział pacjentów otrzymujących terapię pertuzumabem zaczerpnięto z *NICE 2016*. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Perjeta, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [redacted] w pierwszych czterech latach refundacji pertuzumabu.

Ponadto w ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił dodatkową analizę wrażliwości bez uwzględnienia aktualnego i zarazem wnioskowanego RSS dla pertuzumabu przy jednoczesnym uwzględnieniu aktualnego instrumentu dzielenia ryzyka (z aktualnym RSS) dla trastuzumabu oraz docetakselu.

**Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia aktualnego i zarazem wnioskowanego RSS dla pertuzumabu przy jednoczesnym uwzględnieniu aktualnego instrumentu dzielenia ryzyka (z aktualnym RSS) dla trastuzumabu oraz docetakselu**

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
<b>Analiza podstawowa</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>I. Cena leku Perjeta zwiększona o 5%</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>II. Cena leku Perjeta zmniejszona o 5%</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			



Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
	Perjeta			
<b>III. Uwzględnienie oszczędności z kosztów nawrotu raka piersi</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>IV. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o AWA Afinitor 2016</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>V. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o KRN 2014</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>VI. Liczebność populacji docelowej z korektą o liczbę aktualnie leczonych w programie</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>VII. Udział pacjentów otrzymujących terapię pertuzumabem z NICE 2016</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>VIII. Masa ciała z NeoSphere (67,26 kg)</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>IX. Masa ciała pacjentów z NICE 2016 (73,10 kg)</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>X. Alternatywne udziały leczenia neoadjuwantowego (P + T(i.v.) + CTH: 85%, P + T(s.c.) + CTH: 15%)</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>XI. Minimalna liczba cykli leczenia neoadjuwantowego</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			
<b>XII. Maksymalna liczba cykli leczenia neoadjuwantowego</b>				
Rok 1	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 2	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 3	RAZEM			
	Perjeta			
Rok 4	RAZEM			
	Perjeta			

Z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka maksymalne wydatki inkrementalne odnotowano w wariantcie XII analizy wrażliwości. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Perjeta, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [redacted] w pierwszych czterech latach refundacji pertuzumabu.

Z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka minimalne wydatki inkrementalne odnotowano w wariantcie VII analizy wrażliwości w którym udział pacjentów otrzymujących terapię pertuzumabem zaczerpnięto z NICE 2016. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Perjeta, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [redacted] w pierwszych czterech latach refundacji pertuzumabu.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią chore na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (średnica guza powyżej 20mm). Wnioskowane jest stosowanie preparatu Perjeta, (pertuzumab) do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym), bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.

W przypadku uwzględnienia mechanizmu RSS prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Perjeta (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [redacted]. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Perjeta w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu (2018-2021).

W przypadku braku uwzględnienia mechanizmu RSS prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Perjeta (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio 143,2 mln PLN, 154,7 mln PLN, 156,2 mln PLN oraz 157,7 mln PLN. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Perjeta w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 90,2 mln PLN,

101,2 mln PLN, 102,2 mln PLN oraz 103,1 mln PLN w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji programu (2018-2021).

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W celu wygospodarowania środków na refundację produktu leczniczego Perjeta przedstawiono rozwiązania, których realizacja może prowadzić do optymalizacji aktualnych wydatków budżetowych, skupiając się przede wszystkim na preparatach, które wymagają największych nakładów finansowych płatnika publicznego.

Proponowany mechanizm polega na:

- działaniach prowadzących do wzrostu sprzedaży najtańszych refundowanych preparatów, w szczególności tych, których cena detaliczna za DDD jest niższa, niż preparatu będącego podstawą limitu w danej grupie limitowej.

Analizę wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem analizy wpływu na budżet (lata 2018-2021), biorąc pod uwagę wyniki BIA w wariantcie podstawowym z uwzględnieniem RSS.

W analizie przeprowadzono symulację oszczędności dla płatnika publicznego, wynikających ze zwiększenia sprzedaży najtańszych odpowiedników, dla których odpowiednio stosuje się przepis z art. 15, ust. 6 ustawy refundacyjnej z 12 maja 2011 r., tj. "Jeżeli cena detaliczna jest niższa niż limit finansowania, limit finansowania ulega obniżeniu do wysokości ceny detalicznej tego leku [...]".

Aby uzyskać wzrost sprzedaży tańszych odpowiedników konieczne jest informowanie pacjentów lub ich opiekunów o możliwości zakupu w aptekach tańszych preparatów, które jednocześnie są identyczne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa z lekami oryginalnymi.

Symulację przeprowadzono na przykładzie grupy limitowej "178.5, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania doustnego", gdyż obejmuje ona preparaty dla których limit refundacyjny w przeliczeniu na zawartość (DDD) jest niższy, niż dla preparatu wyznaczającego podstawę limitu dla tej grupy. Oznacza to, że zwiększenie sprzedaży najtańszych leków (o najniższej cenie detalicznej za DDD) generowało będzie zmniejszenie wydatków płatnika publicznego.

Założono konserwatywnie, że w horyzoncie analizy (4 lata, odpowiadające horyzontowi analizy wpływu na budżet) uzyskiwane roczne oszczędności będą na poziomie oszacowanym dla roku 2016 i nie będą one rosły. Obliczenia oparto na danych sprzedażowych NFZ (sprzedaż apteczna) dla okresu styczeń-listopad 2016 roku (*Komunikat DGL 23/02/2017*). Przyjęto, że prowadzone działania spowodują wzrost sprzedaży co najmniej 3 najtańszych preparatów (wg ceny detalicznej za DDD). Wzrost udziałów będzie 2-krotny i odbędzie się kosztem pozostałych preparatów, tak, aby łączna sprzedaż (zapotrzebowanie) nie zmieniła się. Stosunkowo niewielki wzrost udziałów najtańszych leków przyjęto ze względu na fakt, iż preparaty z grupy 178.5 o największej sprzedaży charakteryzowały się średnio wyższym kosztem dla pacjenta, niż preparat stanowiący podstawę limitu (*MZ 23/02/2017*).

**Tabela 65. Najtańsze i najczęściej kupowane preparaty risperydonu (dane NFZ za I-XI.2016 rok)**

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Koszt 1 DDD leku [PLN]	
				pacjent	detaliczna
<b>Risperon 4 mg x 20 tab. (podstawa limitu)</b>	<b>29,30</b>	<b>30,77</b>	<b>37,89</b>	<b>0,20000</b>	<b>2,36813</b>
Orizon 2 mg x 60 szt.	32,40	34,02	43,13	0,13333	1,79708
Orizon 3 mg x 60 szt.	48,60	51,03	62,45	0,10667	1,73472
Orizon 4 mg x 60 szt.	64,80	68,04	81,16	0,10667	1,69083
Rispolept 3 mg x 20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	21,99	23,09	28,42	0,31917	2,42083
Rispolept 4 mg x 20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	29,31	30,78	37,89	0,20063	2,36875
Speridan 1 mg 1 mg x 20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5,40	5,67	8,48	0,80000	2,12000

Koszt wg ceny detalicznej za DDD 3 najtańszych preparatów risperydonu jest niższy od preparatu będącego podstawą limitu o 24,1-28,6%, dlatego wzrost ich sprzedaży zmniejsza wydatki płatnika publicznego na refundację risperydonu.

Przyjmując wysokość dopłat NFZ dla poszczególnych preparatów zgodnie z obowiązującym na dzień złożenia wniosku Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (*MZ 23/02/2017*) oraz wielkość sprzedaży wg danych NFZ za okres I-XI.2016 rok (obecna dynamika sprzedaży preparatów risperydonu), obliczono łączny, roczny koszt refundacji preparatów z grupy 178.5 na **13 263 886 PLN**.

Zakładając jednak, że nastąpi co najmniej 2-krotny wzrost sprzedaży 3 najtańszych wg ceny detalicznej za DDD preparatów z tej grupy limitowej, w wyniku symulacji odnotowano zmianę podstawy limitu na preparat Ranperidon 4 mg x 30 szt.. Oszacowane w tym scenariuszu wydatki płatnika publicznego na refundację preparatów z grupy 178.5, przy założeniu stałego zapotrzebowania liczonego wg DDD, wyniosły **11 012 354 PLN** rocznie.

Oznacza to, że w skali roku uzyskuje się oszczędności rzędu **2 251 532 PLN**, co odpowiada zmniejszeniu wydatków płatnika o 16,97%.

Uznano zatem, że w wyniku zaproponowanego mechanizmu, 2-krotny przyrost sprzedaży nie wystąpi we wszystkich grupach limitowych i oszacowany poziom oszczędności dotyczyć będzie jedynie 30% wartości rocznej refundacji aptecznej.

Biorąc pod uwagę łączne wydatki NFZ na sprzedaż apteczną w 2016 roku, wynoszącą ok. 7,68 mld PLN oraz możliwe oszczędności na poziomie 16,97% dla zakresu 10% kwoty refundacji, uzyskano łączne roczne oszczędności dla płatnika publicznego wynoszące **130 437 786 PLN**.

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z realizacji programu leczenia raka piersi za pomocą pertuzumabu o 165,7 mln PLN w pierwszym okresie rozliczeniowym refundacji oraz o 158,8 mln PLN w drugim okresie rozliczeniowym refundacji.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 66. Uwagi analityków AOTMiT do zapisów programu lekowego (zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL)

Zapisy programu	Zapisy ChPL Pejeta	Uwagi analityków AOTMiT
Schemat dawkowania leków w programie lekowym. <i>„Początkowa dawka nasycająca pertuzumabu wynosi 840 <b>mg/kg</b> masy ciała, podawana w 60-minutowym wlewie dożylnym,”</i>	Zalecana początkowa dawka nasycająca produktu leczniczego Perjeta wynosi 840 <b>mg</b> podawanych w 60-minutowym wlewie dożylnym,	Zapisy programu lekowego błędnie określają jednostkę dawki leku Perjeta (pertuzumab), zamiast [mg] podano [mg/kg].

### Komentarz analityków AOTMiT

W przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundacji leków Perjeta i Herceptin w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi oraz mając na uwadze ograniczenia przedstawione w AWA dot. efektywności klinicznej leku Perjeta, UPL powinien współistnieć z obecnie obowiązującym programem lekowym dotyczącym leczenia neoadjuwantowanego raka piersi produktem Herceptin.

Tabela 67. Uwagi do zapisów programu lekowego według eksperta klinicznego dr n. med. Joanny Streb (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej)

Część programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji	Bez uwag
Badania przy kwalifikacji do leczenia	Bez uwag
Monitorowanie leczenia	Bez uwag
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	Proponuje zmianę zamiast skali WHO oceny toksyczności na skale CTCAE
Czas leczenia w programie	Na podstawie badań rejestracyjnych 4-6 cykli podanych przedoperacyjnie
Kryteria wyłączenia	Bez uwag

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Perjeta / pertuzumab we wskazaniu „Leczenie neoadjuwantowe (przedoperacyjne) raka piersi” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.08.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: perjeta / pertuzumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 5 rekomendacji negatywnych. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na efektywność kosztową schematu P+T+Dx w porównaniu do T+Dx. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na fakt, iż dostępne dane kliniczne uznano za niewystarczające dla oceny korzyści klinicznej pertuzumabu.

Należy dodać, iż dane z badania NeoSphere dla mediany okresu obserwacji 5 lat, przynajmniej w zakresie punktu końcowego PFS i DFS, były dostępne autorom wszystkich rekomendacji.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 68. Rekomendacje refundacyjne dla Perjeta / pertuzumab**

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
<b>AWMSG 2016</b>	<b>Pozytywna</b>	Pierwotna negatywna rekomendacja, w związku z niezłożeniem przez podmiot odpowiedzialny wniosku o refundację preparatu Perjeta w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi w ramach NHS Wales, zostaje zastąpiona wytycznymi NICE 2016
<b>HAS 2016</b>	<b>Negatywna</b>	Komisja nie rekomenduje objęcia refundacją pertuzumabu we wskazaniu „w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią przedoperacyjną w leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego z wysokim ryzykiem nawrotu. Dostępne dane kliniczne uznano za niewystarczające dla oceny korzyści klinicznej pertuzumabu.
<b>NCPE 2016</b>	<b>Negatywna</b>	Po dokonaniu oceny NCPE stwierdza, iż efektywność kosztowa pertuzumabu w połączeniu z trastuzumabem i chemioterapią nie została wykazana. Tym samym NCPE nie rekomenduje finansowania terapii pertuzumabem w połączeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. W analizie kosztów efektywności zastosowano niewiarygodny komparator i ścieżkę leczenia. W analizie użyto tpCR (mierzony tyko raz w 12 tygodniu terapii w obydwu ramionach w badaniu NeoSphere) jako surogat dla polepszzonego przeżycia wolnego od zdarzeń. tpCR nie jest zwalidowanym surogatem dla tego punktu końcowego.
<b>NICE 2016</b>	<b>Pozytywna</b>	Pertuzumab w połączeniu z trastuzumabem i pertuzumabem jest rekomendowany, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jako opcja terapeutyczna w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, przy utrzymaniu zaproponowanego rabatu na pertuzumab.
<b>SMC Listopad 2016 (re-submission) SMC Luty 2016</b>	<b>Negatywna</b>	Po ponownej ocenie, nie rekomenduje się zastosowania preparatu Perjeta (pertuzumab) w ramach NHS Scotland. Dotyczy wskazania: w połączeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. W badaniu fazy drugiej wykazano, iż w wyniku dodania pertuzumabu do schematu trastuzumab plus chemioterapia, uzyskano znacząco większy odsetek pacjentów uzyskujących pCR. Nie przedstawiono wystarczająco rozbudowanej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację przez SMC.

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
<p style="text-align: center;"><b>IQWiG 2015 Addendum 2016</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Negatywna</b></p>	<p>Ogólnie występuje podejrzenie negatywnego efektu terapii pertuzumabem w związku z wynkami dla punktu końcowego „przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych”, Brak istotnych, statystycznie różnic pomiędzy grupami dla punktów końcowych: śmiertelność, chorobowość, działania niepożądane. Dodatkowo jakość życia nie była badana w NeoSphere. Podsumowując, występuje ryzyko mniejszej korzyści z terapii pertuzumabem w porównaniu do komparatora u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. Wniosek ten dotyczy jedynie wynków badania NeoSphere. Przełożenie wyników tego badania na warunki niemieckiej praktyki klinicznej jest niepewne. Wnioski te różnią się podejścia Wnioskodawcy, które opiera się na dodatkowej korzyści związanej z uzyskaniem wyniku pCR, który nie jest istotny z punktu widzenia pacjenta. Ponadto zgodnie z dokumentem G-BA 2016 pertuzumab jest refundowany w Niemczech w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.</p>
<p style="text-align: center;"><b>CADTH (pCODR) 2015</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Negatywna</b></p>	<p>Komitet ekspertów pERC (ang. Expert Review Committee) pCODR nie rekomenduje finansowania preparatu Perjeta (pertuzumab) w połączeniu z trastuzumabem i taksanem jako terapię neoadjuwantową HER2-dodatniego, pierwotnie operowalnego, miejscowo zaawansowanego, zapalnego raka piersi. pERC podjął tę decyzję, ponieważ komitet nie mógł dojść do wniosku, czy terapia neoadjuwantowa pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem przynosi korzyść kliniczną w porównaniu do terapii trastuzumabem i docetakselem we wnioskowanym wskazaniu, jako że pCR nie jest zweryfikowany jako surogat dla punktu końcowego EFS i OS. pERC nie mógł dojść do jednoznacznego wniosku na temat efektywności kosztowej pertuzumabu w połączeniu z trastuzumabem i taksanem w leczeniu neoadjuwantowym ze względu na niepewność dotyczącą korzyści zdrowotnych zastosowanych w modelu ekonomicznym.</p>



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 69. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie zawarto
Belgia	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Bułgaria	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Cypr	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie zawarto
Czechy	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Dania	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie zawarto
<b>Estonia</b>	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Finlandia	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie zawarto
Francja	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
<b>Grecja</b>	100%	refundacja szpitalna i apteczna bez ograniczeń	nie zawarto
Hiszpania	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie zawarto
Holandia	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie zawarto
Irlandia	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Islandia	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Liechtenstein	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
<b>Litwa</b>	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Luksemburg	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie zawarto
<b>Łotwa</b>	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Malta	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Niemcy	100%	refundacja szpitalna i apteczna bez ograniczeń	nie zawarto
Norwegia	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
<b>Portugalia</b>	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Rumunia	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
<b>Słowacja</b>	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Słowenia	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Szwajcaria	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Szwecja	100%	refundacja szpitalna i apteczna bez ograniczeń	nie zawarto
<b>Węgry</b>	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Wielka Brytania	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Włochy	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek **Perjeta 420 mg** jest finansowany w **10 krajach UE i EFTA** (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi **100%**. We wszystkich rozpatrywanych krajach **nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka**. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.07.2017, znak PLA.4600.289.9.2017.MB, PLA.4600.299.8.2017.MB, PLA.4600.296.8.2017.MB (data wpływu do AOTMiT 12.07.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT 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. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiolka a 14 ml, 5902768001006,
- Herceptin (trastuzumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. a 15 ml, 5909990855919,
- Herceptin (trastuzumab), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5902768001037;

w ramach programu lekowego „Przedoperacyjne leczenie raka piersi Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C50)”.

### Problem zdrowotny

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

W roku 2014 standaryzowany współczynnik zapadalności na raka piersi wyniósł w Polsce 51,6, co stanowiło 22% wszystkich zarejestrowanych nowotworów u kobiet.

Wraz ze wzrostem zapadalności odnotowuje się równocześnie spadek współczynnika śmiertelności w grupie wiekowej kobiet 20-49 oraz jego stabilizację w kolejnym przedziale wiekowym (50-69 lat). U kobiet w starszym wieku (> 70 lat) nadal obserwuje się wysoką umieralność z powodu raka piersi. Związane jest to ze zmianą struktury zaawansowania wykrywanych i rejestrowanych nowotworów piersi - częściej wykrywane są nowotwory we wczesnym stadium. W 2010 roku odnotowano w Polsce ogółem 5 226 zgonów z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności: 13,7/100 000). W roku 2012 współczynnik umieralności na raka piersi wśród kobiet w Polsce wyniósł 14,1 (5 574 zgony), a w roku 2013 14,5 (5 816 zgonów), zaś w 2014 14,77 (5975 zgonów).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, rak piersi był pierwszym pod względem zachorowalności oraz drugim pod względem umieralności nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet w Polsce: w 2014 roku zarejestrowano 17 506 nowych zachorowań na raka piersi i 6 965 zgonów z powodu tego nowotworu.

### Alternatywne technologie medyczne

Aktualny program lekowy „Leczenie Raka Piersi (ICD-10 C 50)” w przypadku terapii przedoperacyjnej (neoadjuwantowe) raka piersi, umożliwia zastosowanie trastuzumabu:

- w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny oraz;
- w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną.

W większości analizowanych wytycznych towarzyszeń naukowych rekomendowano dodanie trastuzumabu (leczenia anti-HER2) do przedoperacyjnej chemioterapii u chorych na HER2-dodatniego raka piersi kwalifikujących się do przedoperacyjnego leczenia systemowego (AGO 2016, AHS 2014, ESMO 2015, ESMO 2017, EUSOMA-SIOG 2012, ESO-ESMO 2014, JBCS 2016, NCCN 2.2016, PUO 2014, SEOM 2015, SIGN 2013, S3-Leitlinie 2012).

Ponadto w przypadku nowszych wytycznych zaleca się stosowanie podwójnej blokady receptora HER2 za pomocą skojarzenia trastuzumab + pertuzumab dodanej do przedoperacyjnej chemioterapii u chorych na HER2-dodatniego raka piersi (ESMO 2017, NCCN 2.2017, AGO 2016, St. Gallen 2015, St. Gallen 2015a). Ponadto korzyści płynące z dodania pertuzumabu do leczenia neoadjuwantowego zaobserwowano również w innych rekomendacjach (ESMO 2015, SEOM 2015, AHS 2014), zaznaczając, że brak jest wystarczających danych aby wydać ostateczne zalecenia dotyczące rutynowego stosowania tej terapii. Jednocześnie należy zauważyć, że ww. wnioski sformułowano przed publikacją wyników 5-letniej obserwacji badania NeoSphere w 2016 roku.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 6 badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo

neoadjuwantowego pertuzumabu: 4 pierwotne badania kliniczne z randomizacją (NeoSphere, TRYPHAENA, TRAIN-2, GeparSepto), 2 retrospektywne badania obserwacyjne oparte na danych szpitalnych (Tiwari 2016 i Singh 2017) i 1 serię przypadków (Mortimer 2014).

#### Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs trastuzumab + docetaksel (badanie NeoSphere)

Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR): zastosowanie 4 cykli pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym prowadziło do częstszego uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej w piersi (bpCR) niż stosowanie wyłącznie chemioterapii i trastuzumabu, odpowiednio 45,8% vs 29,0%, RB = 1,58 (95% CI: 1,10; 2,27). Podobne wyniki obserwowano także dla bardziej restrykcyjnych kryteriów oceny odpowiedzi – prawdopodobieństwo uzyskania tpCR i GBG tpCR było odpowiednio prawie 2 i ponad 2,5 razy IS większe w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, odpowiednio 39,3% vs 21,5%, RB = 1,83 (95% CI: 1,19; 2,81) i 32,7% vs 12,1%, RB = 2,69 (95% CI: 1,51; 4,80).

Całkowita odpowiedź kliniczna (CR): dsetki pacjentek, które uzyskały całkowitą odpowiedź kliniczną były wyższe dla pertuzumabu w porównaniu do grupy kontrolnej zarówno w ocenie fizycznej odpowiedzi guza pierwotnego (30,7% vs 23,2%) i wszystkich zmian (25,0% vs 21,6%), jak i w ocenie uzyskanej w wyniku badań obrazowych (pierz: 19,0% vs 18,3%; pierś i węzły chłonne: 18,9% vs 18,3%). Różnice między analizowanymi schematami leczenia nie były istotne statystycznie.

Odpowiedź kliniczna ogółem (ORR): w ocenie fizycznej guza pierwotnego oraz wszystkich zmian nowotworowych, jak i ocenie radiologicznej w tym podziale zmian nowotworowych, nie stwierdzono istotnych różnic między pacjentkami stosującymi pertuzumab a chorymi go nieotrzymującymi. Odsetki tego rodzaju odpowiedzi kształtowały się odpowiednio: 88,1% vs 79,8%, 88,0% vs 81,4%, 65,5% vs 67,6% i 67,9% vs 67,6%.

Czas do odpowiedzi klinicznej: mediana czasu do uzyskania odpowiedzi klinicznej ogółem (całkowitej lub częściowej) na leczenie w obu analizowanych schematach terapii wyniosła 6,3 tygodnia.

Przeżycie bez progresji (PFS): w okresie 5 lat obserwacji odsetek chorych, u których wystąpiła progresja lub zgon był niższy u pacjentek leczonych pertuzumabem w porównaniu do chorych otrzymujących jedynie trastuzumab i chemioterapię, odpowiednio 16% vs 18%. Estymowane 3-letnie PFS wyniosło 90% vs 86%, a 5-letnie PFS – 86% vs 81%, odpowiednio w grupach P+T+Dx vs T+Dx. Trend widoczny w analizie przeżycia wskazuje zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 31% w związku z zastosowaniem pertuzumabu w porównaniu z interwencją kontrolną, ale wynik nie jest statystycznie istotny; HR = 0,69 (95% CI: 0,34; 1,40). W 5-letniej obserwacji przeżycie bez progresji przekraczało 50% w obu grupach, zatem w żadnej z grup mediany PFS nie zostały osiągnięte.

Przeżycie bez wznowy (DFS): w okresie 5-letniej obserwacji u chorych leczonych pertuzumabem rzadziej występowała wznowa po leczeniu chirurgicznym niż u chorych stosujących wyłącznie chemioterapię i trastuzumab (odpowiednio 15% vs 18%). Estymowane 3-letnie DFS wyniosło 92% vs 85%, a 5-letnie 84% vs 81%, odpowiednio w grupach P+T+Dx vs T+Dx. Trend widoczny w analizie przeżycia wskazuje zmniejszenie ryzyka wznowy o 40% w związku z zastosowaniem pertuzumabu w porównaniu z interwencją kontrolną, ale wynik nie jest statystycznie istotny; HR = 0,60 (95% CI: 0,28; 1,27). W okresie 5 lat obserwacji przeżycie bez wznowy przekraczało 50% w obu grupach, zatem w żadnej z grup mediany DFS nie zostały osiągnięte.

#### Pertuzumab + trastuzumabem +chemioterapia opartą na taksanach oraz antracyklinach lub karboplatynie (badanie TRYPHAENA)

Ocena 3-letniego przeżycia: znaczna większość pacjentek uzyskała 3-letnie przeżycie całkowite: 94% (95% CI: 89%; 100%) w ramieniu A, 94% (95% CI: 89%; 100%) w ramieniu B oraz 93% (95% CI: 87%; 99%) w ramieniu C. Również wysoki odsetek kobiet uzyskiwał 3-letnie przeżycie bez progresji choroby (87%-89%), oraz 3-letnie przeżycie bez wznowy choroby (87%-90%).

Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR): ponad połowa chorych uczestniczących w badaniu TRYPHAENA uzyskała całkowitą odpowiedź kliniczną w piersi (bpCR): 45 (61,6%) chorych w ramieniu A, 43 (57,3%) w ramieniu B oraz 51 (66,2%) w ramieniu C. Gdy w definicji odpowiedzi na leczenie uwzględniono ocenę w węzłach chłonnych, odsetki te wynosiły 41 (56,2%) w ramieniu A, 41 (54,7%) w ramieniu B oraz 49 (63,6%) w ramieniu C. Dla pozostałych definicji pCR (ypT0 oraz ypT0 ypN0) odsetek kobiet uzyskujących daną odpowiedź oscylował wokół wartości 50%.

Kliniczna odpowiedź na leczenie ogółem: w leczeniu neoadjuwantowym zastosowanym w ramach badania TRYPHAENA, znaczna większość kobiet uzyskała odpowiedź na leczenie ogółem (czyli odpowiedź częściową lub całkowitą) – 67 (91,8%) w ramieniu A, 71 (94,7%) w ramieniu B oraz 69 (89,6%) w ramieniu C. Progresję choroby w trakcie terapii neoadjuwantowej stwierdzono tylko u 1 (1,3%) kobiety, leczonej w ramieniu B. Około 3-4% kobiet nie miało wykonanej oceny odpowiedzi na leczenie.

Zabiegi oszczędzające (BCS): w badaniu TRYPHAENA 46 (63,0%) kobiet w ramieniu A, 36 (48,0%) kobiet w ramieniu B oraz 37 (48,1%) kobiet w ramieniu C zostało wstępnie zakwalifikowanych do mastektomii. Wśród tych kobiet u odpowiednio 10 (21,7%), 6 (16,7%) oraz 10 (27,0%) przeprowadzono zabieg oszczędzający.

#### Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia oparta na karboplatynie – ocena w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie Tiwari 2016)

Całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) stwierdzono u 53% chorych z populacji ogólnej.

Zmniejszenie zaawansowania klinicznego odnośnie pachowych węzłów chłonnych stwierdzono u 53% pacjentek.

Jedną z korzyści terapii neoadjuwantowej jest zmniejszenie wielkości guza, co umożliwia wykonanie operacji oszczędzającej piersi. U 67% kobiet wykonano pełną mastektomię, a u 33% lumpektomię.

#### Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia oparta na antracyklinach i taksanach (badanie Singh 2017)

Całkowita odpowiedź patologiczna: odpowiedź na leczenie rozumianą jako nieobecność raka inwazyjnego w piersi w ocenie makroskopowej, przy dopuszczalnych zmianach in situ (ypT0/is) stwierdzono u 72% pacjentek. U takiego samego odsetka chorych odnotowano także odpowiedź według bardziej restrykcyjnej definicji ypT0/is ypN0. Mniej pacjentek (53%) uzyskało odpowiedź po terapii neoadjuwantowej definiowaną jako ypT0 i ypT0 ypN0. Brak komórek raka w węzłach chłonnych stwierdzono u 85% pacjentek (w ocenie uwzględniono 26 kobiet).

#### Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia oparta na taksanach oraz antracyklinach (badanie GeparSepto)

Całkowita odpowiedź patologiczna: całkowitą odpowiedź patologiczną rozumianą jako nieobecność raka inwazyjnego i nieinwazyjnego w piersi i węzłach chłonnych pachowych uzyskało blisko 58% pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi. U jeszcze więcej chorych stwierdzono brak tylko raka inwazyjnego w piersiach i węzłach chłonnych pachowych – około 66%.

### **Analiza bezpieczeństwa**

#### Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs trastuzumab + docetaksel (badanie NeoSphere)

Zdarzenia niepożądane ogółem: w całym okresie leczenia (neoadjuwant + adjuwant) w badaniu NeoSphere u większości pacjentek wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane – u 98% chorych w grupie P+T+Dx i wszystkich chorych w grupie T+Dx. Biorąc pod uwagę łącznie cały okres leczenia, u >30% chorych w co najmniej jednej z grup wystąpiły: łysienie, neutropenia, nudności, biegunka, zmęczenie, wymioty i zapalenie błon śluzowych. W grupie P+T+Dx z wyższą częstością niż w grupie T+Dx obserwowano nudności (66% vs 65%), biegunkę (51% vs 38%), wymioty (36% vs 29%), zapalenie błon śluzowych (31% vs 26%), wysypkę (28% vs 24%), bóle mięśni (23% vs 22%) i astenię (27% vs 21%), a rzadziej – łysienie (68% vs 70%) i neutropenię (64% vs 75%). Obserwowane różnice nie były IS.

Kardiologiczne zdarzenia niepożądane: w okresie leczenia neoadjuwantowego częstość kardiologicznych zdarzeń niepożądanych była niska i nie różniła się istotnie między analizowanymi grupami. Zarówno upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca, jak i obniżenie LVEF do < 50% i o  $\geq 10$  p.p. względem wartości wyjściowej wystąpiła u 3% pacjentek otrzymujących pertuzumab i 1% chorych bez takiej terapii. Nie stwierdzono przypadku upośledzenia czynności lewej komory lub zastoinowej niewydolność serca w  $\geq 3$  stopnia. Odsetki te wzrosły nieznacznie (do odpowiednio 8% vs 2%, oraz 1 przypadku upośledzenia czynności lewej komory lub zastoinowej niewydolność serca w  $\geq 3$  stopnia w grupie pertuzumabu) w analizie uwzględniającej okres terapii neoadjuwantowej, adjuwantowej, jak i obserwację po leczeniu, jednak różnice między grupami pozostały NS.

Zgony: ogółem w 5-letniej obserwacji w badaniu NeoSphere, zmarło 8 (7,5%) chorych w grupie P+T+Dx i 6 (5,6%) chorych w grupie T+Dx. Większość zgonów nastąpiła w wyniku progresji raka piersi, w fazie obserwacji po ukończeniu leczenia. Jeden zgon w badaniu NeoSphere uznano za zdarzenie niepożądane o możliwym związku z leczeniem – śmierć wystąpiła w grupie P+T+Dx, w wyniku nadostrego zapalenia wątroby, w okresie leczenia neoadjuwantowego. W publikacji podano informację, że stosowanie docetakselu jest związane z rzadkim występowaniem śmiertelnych przypadków zapalenia wątroby. Pozostałe zgony sklasyfikowano jako niezwiązane z badanym leczeniem lub o nieznanym związku z leczeniem.

Różnice pomiędzy grupami nie były IS dla zgonów rozpatrywanych ogółem, z podziałem na fazy leczenia, ani względem wyróżnionych przyczyn.

#### Pertuzumab + trastuzumabem + chemioterapia oparta na taksanach oraz antracyklinach lub karboplatynie (badanie TRYPHAENA)

Upośledzenie czynności lewej komory serca (LVSD): LVSD (w ocenie badaczy) było jednym z głównych punktów końcowych próby TRYPHAENA. W okresie leczenia neoadjuwantowego, częstość występowania LVSD bez względu na stopień była niska i wyniosła od 2,6% w ramieniu C, do 5,6% w ramieniu A. Objawowe LVSD stwierdzono u dwóch chorych (duszność oraz zmęczenie) w ramieniu B, częstość tego zdarzenia

wyniosła 2,7% (95% CI: 0,3%; 9,3%). Należy zaznaczyć, że jedna z tych dwóch pacjentek doświadczyła zdarzenia podczas pierwszych 3 cykli, w których podawano samą chemioterapię bez pertuzumabu. Oba stwierdzone przypadki ustąpiły po wycofaniu leczenia i zastosowaniu odpowiednich leków dla danego zdarzenia. Częstość LVSD w okresie leczenia adjuwantowego była nieco wyższa niż w okresie terapii neoadjuwantowej i wyniosła od 4,5% do 7,7%, natomiast w dalszym okresie obserwacji zdarzenia LVSD obserwowano tylko w pojedynczych przypadkach (1,4%-2,7%). Objawowe LVSD były bardzo rzadkie – stwierdzono je u 1 chorej w trakcie leczenia adjuwantowego oraz u 1 w dalszym okresie obserwacji.

Zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF): w badaniu TRYPHAENA jako jeden z głównych punktów końcowych rozpatrywano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) o  $\geq 10$  punktów procentowych w porównaniu do wartości wyjściowej, do  $< 50\%$ . W trakcie leczenia neoadjuwantowego opisywane zdarzenie niepożądanego występowania było rzadko – najmniejszy odsetek chorych ze zmniejszeniem LVEF o  $\geq 10$  p.p. do  $< 50\%$  odnotowano w ramieniu C, w którym wyniósł 3,9% (95% CI: 0,8%; 11,1%). W pozostałych ramionach odsetek ten był zbliżony i wyniósł 5,6% (95% CI: 1,5%; 13,6%) w ramieniu A oraz 5,3% (95% CI: 1,5%; 13,1%) w ramieniu B.

Zgony: w trakcie leczenia neoadjuwantowego w ramach badania TRYPHAENA nie stwierdzono żadnego zgonu. Jedna pacjentka (ramię A) zmarła w fazie dalszej obserwacji z powodu progresji choroby na etapie leczenia adjuwantowego. Kolejne 5 zgonów odnotowano w fazie dalszego leczenia, wszystkie w wyniku nawrotu choroby (1 w ramieniu A, 2 w ramieniu B oraz 2 w ramieniu C).

#### Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia oparta na taksanach i karboplatynie lub taksanach i antracyklinach (badanie TRAIN-2)

Hematologiczne zdarzenia niepożądane: najczęstszym hematologicznym AE 3-4. stopnia była neutropenia, którą stwierdzono u połowy wszystkich chorych (51% vs 53%). Neutropenia 4. stopnia była częstsza (16% vs 4%) w ramieniu B (wynik NS  $p = 0,06$ ). Niedokrwistość 3. stopnia wystąpiła u 13% chorych z ramienia A i 25% pacjentek z ramienia B. Nie odnotowano niedokrwistości 4. stopnia. Trombocytopenię 3-4. stopnia raportowano u 13% ( $n = 7$ ) i 18% ( $n = 10$ ) pacjentek, odpowiednio z ramion A i B (głównie w czasie cykli chemioterapii PTC). Gorączka neutropeniczna wystąpiła tylko w ramieniu B u 5 pacjentek (9%). W czasie pierwszych 3 cykli (w czasie których podawano chemioterapię FEC + trastuzumab i pertuzumab) raportowano ją u 4 chorych (7%), a w trakcie cykli 4-9 u jednej pacjentki (2%).

Kardiotoksyczność: zdarzenia niepożądane związane z sercem i układem krążenia raportowano rzadko. Najniższe wartości LVEF w ramieniu A wyniosły 32%-72% i 45%-76% w ramieniu B. U jednej pacjentki z ramienia A z istniejącymi wieloma czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wystąpił ostry zawał serca i spadek LVEF do wartości 32% (zmniejszenie frakcji wyrzutowej 3. stopnia). Miesiąc później u tej pacjentki stwierdzono udar mózgu. Zakończono u niej leczenie adjuwantowe i wykonano wcześniejszą operację. Poza tym przypadkiem, u chorych nie odnotowano innych zdarzeń kardiotoksycznych  $\geq 3$ . stopnia.

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane: najczęstszym raportowanym AEs 3-4. stopnia była biegunka – wystąpiła u 18% chorych z ramienia A i 5% pacjentek z ramienia B,  $p = 0,07$  (nie stwierdzono biegunki o nasileniu 4. stopnia). Biegunka wystąpiła na wczesnym etapie terapii (u 5% chorych po pierwszym cyklu) i u żadnej pacjentki nie była przyczyną redukcji dawek otrzymywanych leków. Odwodnienie 3. stopnia stwierdzono u 2 pacjentek (po 1 w każdym z ramion). Neuropatia obwodowa 3. stopnia wystąpiła ogółem u 9% chorych (2. stopnia u 52%), przeważnie na późniejszym etapie leczenia. Ogółem ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane, wymagające hospitalizacji raportowano u 24% chorych – ich częstość nie różniła się między grupami. Większość z nich była związana z gorączką neutropeniczną lub biegunką.

#### Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia oparta na karboplatynie – ocena w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie Tiwari 2016)

Ogółem terapia neoadjuwantowa pertuzumabem i trastuzumabem wraz z chemioterapią była dobrze tolerowana. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi była biegunka i zmęczenie, odnotowane odpowiednio u 47% i 42,8% chorych. Z powodu AEs związanych z chemioterapią 5,7% pacjentek było hospitalizowanych. Większość odnotowanych AEs miała łagodne nasilenie. Spośród poważnych AEs odnotowano: cytopenie u 2 chorych (2,8%), biegunkę i nudności/wymioty u pojedynczych pacjentek (1,4%).

Przed rozpoczęciem leczenia LVEF  $>55\%$  wartości oczekiwanej stwierdzono u 94% chorych. U żadnej pacjentki nie stwierdzono objawowych zaburzeń czynności skurczowej lewej komory serca w czasie terapii P+T+CTH. Bezobjawowe zmniejszenie LVEF o  $>10\%$  stwierdzono u 4% chorych, które w dalszym okresie wróciło do normy.

#### Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia oparta na antracyklinach i taksanach (badanie Singh 2017)

W badaniu nie podano informacji na temat bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, z wyjątkiem informacji o zakończeniu terapii paklitaksemem u 6 chorych. Powodem przerwania tej chemioterapii było: zapalenie płuc ( $n = 2$ ), reakcja alergiczna ( $n = 2$ ), nawracające zapalenie tkanki łącznej ręki po wynaczynieniach spowodowanych

wcześniejszym stosowaniem antracyklin (n = 1) oraz preferencji pacjentki (n = 1). Ponadto u jednej pacjentki po pierwszym cyklu dd DoxC rozwinął się zespół Stevens-Johnson'a, pacjentka nie otrzymała powtórnego leczenia. U jednej chorej po 3 cyklach wystąpił obrzęk i złuszczenie naskórka palców rąk, które doprowadziło do zakończenia terapii dd DoxC.

#### Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia oparta na taksanach oraz antracyklinach (badanie GeparSepto)

Ogółem jakiegokolwiek AEs odnotowano u wszystkich pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi, natomiast zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia stwierdzono u 85,4% chorych. Ciężkie AEs zaobserwowano u 26,3% pacjentek. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w jakimkolwiek stopniu były niedokrwistość (94,2%), leukopenia (92,9%) i neutropenia (85,9%). Z kolei w co najmniej 3. stopniu najczęściej odnotowano neutropenię (63,9%), leukopenię (48,2%) i biegunkę (7,6%).

#### Wybrane ograniczenia AKL wnioskodawcy wskazane przez AOTMiT

Największą niepewnością analizy klicznej wnioskodawcy jest walidacja surogatowego punktu końcowego pCR (całkowita odpowiedź patologiczna), definiowanego jako brak nowotworu złośliwego lub brak nowotworu w gruczole piersiowym i węzłach chłonnych, z wynikami długoterminowymi jak przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS), jak i z wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS). Pomimo przedstawienia przez wnioskodawcę przeglądu metaanaliz, oceniających związek pCR z wynikami długoterminowymi w populacji chorych na raka piersi HER2-dodatniego w leczeniu neoadjuwantowym, według analityków Agencji różnice w częstości występowania pCR nie były związane z poprawą przeżycia bez zdarzeń związanych z chorobą ani całkowitego przeżycia na poziomie badania NeoSphere.

W badaniu NeoSphere nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w proporcji zgonów pomiędzy dwoma grupami leczenia (jednocześnie w 5-letniej obserwacji w badaniu NeoSphere zmarło 8 (7,5%) chorych w grupie P+T+Dx i 6 (5,6%) chorych w grupie T+Dx). W przypadku zdarzeń kardiologicznych zarówno upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca, jak i obniżenie LVEF do  $< 50\%$  i o  $\geq 10$  p.p. względem wartości wyjściowej wystąpiła u 3% pacjentek otrzymujących pertuzumab i 1% chorych w grupie T+Dx. Ponadto efekty zdrowotne w zakresie punktów końcowych najwyższej wartościowanych (PFS, EFS, DFS, CR, ORR) nie zostały wykazane (brak istotnych statystycznie różnic dla porównania P+T+Dx vs. T+Dx). Tym samym nie stwierdzono dodatkowej korzyści dla terapii pertuzumab + trastuzumab + docetaksel w porównaniu z trastuzumabem + docetakselem.

Ponadto patrz ograniczenia zawarte w rozdziałach 4.1.3.2. i 4.1.4. AWA.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Herceptin (trastuzumab) oraz chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentek chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania NeoSphere wykazującym istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź patologiczną pacjentów stosujących schemat P+T+Dx w porównaniu do pacjentów stosujących schemat T+Dx w populacji docelowej

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie schematu P+T+Dx w miejsce schematu T+Dx jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] PLN/QALY w wariacie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS oraz 91 769,95 PLN/QALY bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS z perspektywy NFZ. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa, ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] PLN w wariacie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS oraz 13 400,10 PLN bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miał zaproponowany przez Wnioskodawcę RSS oraz niższe koszty związane z leczeniem uogólnionego raka piersi, natomiast po stronie wyników zdrowotnych dłuższy modelowany czas przeżycia bez wznowy lokalnej lub regionalnej oraz bez progresji związany ze stosowaniem schematu P+T+Dx.

W związku z ograniczeniami zawartymi w Ocenie analizy klinicznej AWA, dotyczącymi pCR jako surogatowego punktu końcowego oraz brakiem jednoznacznych dowodów naukowych (w zakresie punktów końcowych istotnych z punktu widzenia pacjenta tj. EFS i OS) wskazujących na przewagę schematu P+T+Dx nad T+Dx

w leczeniu neoadjuwantowego raka piersi, u pacjentek z HER2 dodatnim miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, wyniki analizy ekonomicznej charakteryzują się niepewnością i należy jest traktować z ostrożnością.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W przypadku uwzględnienia mechanizmu RSS prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Perjeta (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [redacted]. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Perjeta w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [redacted] w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu (2018-2021).

W przypadku braku uwzględnienia mechanizmu RSS prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych czterech latach refundacji leku Perjeta (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio 143,2 mln PLN, 154,7 mln PLN, 156,2 mln PLN oraz 157,7 mln PLN. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Perjeta w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 90,2 mln PLN, 101,2 mln PLN, 102,2 mln PLN oraz 103,1 mln PLN w pierwszych czterech latach kalendarzowych realizacji programu (2018-2021).

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Patrz rozdział 8. AWA „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 5 rekomendacji negatywnych. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na efektywność kosztową schematu PTDx w porównaniu do TDx. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na fakt, iż dostępne dane kliniczne uznano za niewystarczające dla oceny korzyści klinicznej pertuzumabu. Należy dodać, iż dane z badania NeoSphere dla mediany okresu obserwacji 5 lat, przynajmniej w zakresie punktu końcowego PFS i DFS, były dostępne autorom wszystkich rekomendacji.

#### **Uwagi dodatkowe**

[redacted]

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust.1 pkt 1). Wyniki modelu ekonomicznego nie są zgodne z wynikami badania NeoSphere, co podważa podstawowe założenia modelu ekonomicznego Wnioskodawcy. Dane przedstawione w tabeli nr 26 w analizie ekonomicznej, zawierające wyniki modelu, w szczególności dla parametru zgon z dowolnej przyczyny stoją w sprzeczności z wynikami badania NeoSphere, dla mediany okresu obserwacji 5 lat, przedstawionymi w tabeli nr 27 analizy klinicznej, a także dla liczby wystąpień progresji choroby zgodnie z publikacją Gianni 2016 – appendix (Figure S1. Trial profile). W związku z tym Agencja zwraca się z prośbą o zmianę struktury modelu tak, aby odzwierciedlała wyniki badania NeoSphere. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 „Wyniki zdrowotne uwzględniane w analizie ekonomicznej dla interwencji oraz komparatorów powinny być określone na podstawie analizy klinicznej”. Ponadto proszę o udostępnienie niepublikowanych danych z poziomu pacjenta, dotyczących wyników badania NeoSphere i jego metodyki w celu dokonania ich pełnej weryfikacji.</p>	Nie	Patrz rozdział 1.3.1 „AWA „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”
<p>Analiza podstawowa w analizie ekonomicznej nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii w populacji wskazanej we wniosku (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Powyższe związane jest z nieuwzględnieniem w modelu Wnioskodawcy wszystkich poważnych zdarzeń niepożądanych (≥3 stopnia nasilenia) oraz przyjęciem odmiennych wartości liczbowych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do wartości prezentowanych w analizie klinicznej. Ponadto liczba zdarzeń niepożądanych zaimplementowana do modelu różni się od liczby zdarzeń niepożądanych przedstawionych w wersji papierowej analizie ekonomicznej Wnioskodawcy (np. dla ilości zdarzeń upośledzenia czynności lewej komory serca). Dodatkowo, w analizie klinicznej przedstawiono wyniki efektywności klinicznej dla preparatu Herceptin podawanego drogą dożylną, natomiast w analizę ekonomiczną dla terapii adjuwantowej ocenianej interwencji oraz dla całej terapii (neoadjuwantowej i adjuwantowej) ramienia komparatora, koszty i efekty zdrowotne leku Herceptin oszacowano dla preparatu podawanego w formie podskórnej. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 „(...) w zakresie doboru komparatorów analiza ekonomiczna powinna być spójna z analizą problemu decyzyjnego i analizą kliniczną”.</p>	?	<p>W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych testowano wpływ wskazanych parametrów na wyniki analizy podstawowej.</p> <p>Patrz rozdział 5.3.2. AWA „Ocena danych wejściowych do modelu”</p>
<p>Analiza podstawowa nie zawiera oszacowań i kalkulacji, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (§ 5 ust. 5 pkt 2 Rozporządzenia). W przedłożonych analizach Wnioskodawcy w wariancie bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS posłużono się cenami jednostkowymi, dla preparatu Perjeta oraz preparatów Herceptin, zgodnie z załącznikiem 9 do wniosku refundacyjnego, tzn. z wykorzystaniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p>	?	Patrz rozdział 5.3.2. AWA „Ocena danych wejściowych do modelu”
<p>W analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W modelu nie testowano istotnych statystycznie, dla parametru RD (ang. risk difference),</p>	?	Patrz rozdział 5.3.2. AWA „Ocena danych wejściowych do modelu”



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
kardiologicznych zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawionych w analizie klinicznej Wnioskodawcy (danych pochodzących z badania NeoSphere).		
Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. Wnioskodawca dokonał oszacowania liczby pacjentów stosujących preparat Perjeta w aktualnie finansowanym programie lekowym: „Leczenie raka piersi ICD10 C50”, natomiast nie przedstawił oszacowania populacji pacjentów stosujących obecnie Perjeta we wnioskowanym wskazaniu (przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem) (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia).	Tak	-
Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. W przedłożonych analizach Wnioskodawcy, analogicznie do analizy ekonomicznej, w wariantach bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS posłużono się cenami jednostkowymi, dla preparatu Perjeta oraz preparatów Herceptin, zgodnie z załącznikiem 9 do wniosku refundacyjnego, tzn. z wykorzystaniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (§ 6 ust. 4 pkt 2 Rozporządzenia).	?	W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił dodatkową analizę wrażliwości bez uwzględnienia aktualnego i zarazem wnioskowanego RSS dla pertuzumabu przy jednoczesnym uwzględnieniu aktualnego instrumentu dzielenia ryzyka (z aktualnym RSS) dla trastuzumabu oraz docetakselu.
Przedłożone analizy nie zawierają wskazania danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji. W modelu analizy ekonomicznej przyjęto krzywe przeżycia EFS z badania Cortazar 2016, natomiast pozycja ta nie została ujęta w piśmiennictwie (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).	TAK	-
Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. Uwaga dotyczy nieprzedstawienia w analizie wpływu na budżet danych osobowych autorów analizy Roche 2016 (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).	TAK	-

### 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

#### Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie zachowano zgodności komparatorów w AKL, AE i AWB.

Wybór komparatora w poszczególnych analizach załączonych do wniosku (AKL, AE, AWB) nie jest spójny. W AKL i AWB Wnioskodawca za komparator dla pertuzumabu przyjął trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią. Natomiast w przypadku AE Wnioskodawca zawęził wybór komparatora jedynie do terapii trastuzumab + docetaxel.

- Badania włączone do AKL nie były przeprowadzone na licznej populacji i w długim okresie obserwacji.

W badaniu NeoSphere (II fazy) wyniki dotyczące efektywności pertuzumabu w populacji zgodnej z wnioskowaną oparte są na zbyt małej liczbie pacjentów (do grup P+T+Dx oraz T+Dx włączono ogółem 214 pacjentek – po 107 w każdej z grup.), aby uznać je za wiarygodne.

- W AKL nie w pełni wykazano związek przyjętych zastępczych (surogatowych) punktów końcowych z klinicznie istotnymi punktami końcowymi.

Leczenie raka piersi nacelowane jest na przedłużenie życia, jednakże pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu NeoSphere była całkowita odpowiedź patologiczna (pCR). Istnieją dowody, które wskazują na to że u pacjentów, którzy osiągnęli pCR poprawiło się przeżycie. Wartość prognostyczna pCR jest największa w agresywnych postaciach guza (np. z HER2-dodatnie). Jednak z metaanalizy sponsorowanej przez FDA (Cortazar 2014), nie była możliwa do ustalenia wielkość korzyści wynikającej z uzyskania pCR, która przełożyłaby się ostatecznie na poprawę EFS, DFS lub OS. Potencjalnie mogło to wynikać z niejednorodności podtypów raka piersi u kobiet włączonych do badań klinicznych zawartych w metaanalizie Cortazar 2014, co z kolei mogło przełożyć się na różną korelację pomiędzy pCR a przeżyciem, w przypadku gdy kobiety reagowały inaczej na ten sam sposób leczenia. W świetle powyższych niepewności niezastąpionym pierwszorzędnym punktem końcowym oceniającym skuteczność terapii przeciwnowotworowych (w tym terapii z udziałem pertuzumabu) jest przeżycie całkowite (OS), którego nie analizowano w badaniach rejestracyjnych NeoSphere i TRYPHAENA.

Biorąc pod uwagę ograniczenia pCR przytoczone powyżej przez analityków Agencji oraz w rozdziale 4.1.4., jak i liczbę zgonów ogółem raportowanych dla poszczególnych ramion badania NeoSphere, należy uznać pCR jako surogat, który nie ma klinicznego znaczenia dla pacjenta.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Attard 2014** Attard CL, Pepper AN, Brown ST, Thompson MF, Thuresson PO, Yungler S, Dent S, Paterson AH, Wells GA. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab therapy for locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Canada. *Journal of Medical Economics* 2014, 1–16.
- CLEOPATRA** Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive meta-static breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):724–34.
- Dent 2013** Dent S, Oyan B, Honig A, Mano M, Howell S. HER2-targeted therapy in breast cancer: a systematic review of neoadjuvant trials. *Cancer Treat Rev* 2013; 39(6):622-631
- ERG 2016** Squires H, Pandor A, Thokala P, Stevens JW, Kaltenthaler E, Clowes M, Coleman R, Wyld L. Pertuzumab for the Neoadjuvant Treatment of Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics.* 2017 Aug 2. doi: 10.1007/s40273-017-0556-7.
- Gianni 2012** Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant per-tuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1):25-32
- Gianni 2016** Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzu D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6):791-800
- Kozierkiewicz 2013** Kozierkiewicz A., Baza danych NFZ zawierająca zestawienie kosztów świadczeń dla podgrupy [redacted], materiały nieopublikowane - udostęp-nione bezpośrednio przez autora. Materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny.
- Kumler 2014** Kumler I, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(2):259-270
- Lidgren 2007** Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res* 2007; 16(6):1073-81.
- Liobl 2016** Loibl S, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, Wiebringhaus H, Kummel S, Warm M, Paepke S, Just M, Hanusch C, Hackmann J, Blohmer JU, Clemens M, Costa SD, Gerber B, Engels K, Nekljudova V, von Minckwitz G, Untch M. Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: a subanalysis of data from the randomized phase III GeparSepto trial. *Ann Oncol* 2016
- Liobl 2016a** Loibl S, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, Schem C, Wiebring-haus H, Kummel S, Lubbe K, Warm M, Just M, Hanusch C, Hackmann J, Blohmer JU, Clemens M, Costa SD, Gerber B, Engels K, Nekljudova V, von Minckwitz G, Untch M. Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: a suba-nalysis of data from the randomized phase III GeparSepto trial. Poster presented at San Antonio Breast Cancer Symposium, December 6-10, 2016.  
Dostępne online pod adresem: [http://www.gbg.de/wAssets/docs/SABCS-2016\\_G7\\_subgroups\\_Submitted.pdf](http://www.gbg.de/wAssets/docs/SABCS-2016_G7_subgroups_Submitted.pdf). Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017 r.
- Ługowska 2012** Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *JHPOR* 2012, 2 , 41-47.
- MA31** Gelmon KA, Boyle FM, Kaufman B, Huntsman DG, Manikhas A, Di Leo A, Martin M, Schwartzberg LS, Lemieux J, Aparicio S, Shepherd LE, Dent S, Ellard SL, Tonkin K, Pritchard KI, Whelan TJ, Nomikos D, Nusch A, Coleman RE, Mukai H, Tjulandin S, Khasanov R, Rizel S, Connor AP, Santillana SL, Cha-pman JA, Parulekar WR. Lapatinib or Trastuzumab Plus Taxane Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol.* 2015 May 10;33(14):1574-83.
- Mortimer 2014** Mortimer J, Jung J, Yuan Y, Kruper L, Stewart D, Chung S, Yu KW, Mendelsohn M, D'Apuzzo M, Tegtmeier B, Dadwal S. Skin/nail infections with the addition of pertuzumab to trastuzumab-based chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148(3):563-570

- Nagayama 2014** Nagayama A, Hayashida T, Jinno H, Takahashi M, Seki T, Matsumoto A, Murata T, Ashrafian H, Athanasiou T, Okabayashi K, Kitagawa Y. Comparative effectiveness of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(9)
- Orlewska 2006** Orlewska E. Ocena ekonomiczna trastuzumabu w terapii adjuwantowym raka piersi w Polsce. Centrum Farmakoekonomiki Warszawa. Czerwiec 2006. Praca niepublikowana. Udostępniona przez wnioskodawcę.
- Roche 2016** Proces diagnostyczno-terapeutyczny chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę.
- Schneeweiss 2013** Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortes J. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24(9):2278-2284
- Sendur 2012** Sendur MA, Aksoy S, Altundag K. Pertuzumab in HER2-positive breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(10):1709-1716
- Shiroiwa 2017** Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, Kuranami M, Suemasu K, Ohashi Y, Watanabe T. Comparison of EQ-5D scores among anthracycline-containing regimens followed by taxane and taxane-only regimens for node-positive breast cancer patients after surgery: the N-SAS BC 02 trial. *Value Health*. 2011 Jul-Aug;14(5):746-51.
- Singh 2017** Singh JC, Mamtani A, Barrio A, Morrow M, Sugarman S, Jones LW, Yu AF, Argolo D, Smyth LM, Modi S, Schweber S, Boafu C, Patil S, Norton L, Baselga J, Hudis CA, Dang C. Pathologic Complete Response with Neoadjuvant Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel with Trastuzumab and Pertuzumab in Patients with HER2-Positive Early Stage Breast Cancer: A Single Center Experience. *Oncologist* 2017; 22(2):139-143.
- Szkultecka-Debek 2014** Szkultecka-Debek M, Drozd M, Kiepuska N, Janowska A, Paprzycki P, Paluchowska B. An adverse events potential costs analysis based on Drug Programs in Poland. *Dermatology focus. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. Volume 27, Issue 3, Pages 183–186, 2014.
- Tiwari 2016** Tiwari SR, Mishra P, Raska P, Calhoun B, Abraham J, Moore H, Budd GT, Fanning A, Valente S, Stewart R, Grobmyer SR, Montero AJ. Retrospective study of the efficacy and safety of neoadjuvant docetaxel, carboplatin, trastuzumab/pertuzumab (TCH-P) in nonmetastatic HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 158(1):189-193
- van Ramshorst 2016** van Ramshorst MS, van Werkhoven E, Honkoop AH, Dezentje VO, Oving IM, Mandjes IA, Kemper I, Smorenburg CH, Stouthard JM, Linn SC, Sonke GS. Toxicity of dual HER2-blockade with pertuzumab added to anthracycline versus non-anthracycline containing chemotherapy as neoadjuvant treatment in HER2-positive breast cancer: The TRAIN-2 study. *Breast* 2016; 29:153-159
- Wapnir 2006** Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer CE Jr, Jeong JH, Tan-Chiu E, Fisher B, Wolmark N. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2028-37.
- Yousefi 2016** Yousefi M, Najafi S, Ghaffari S, Mahboub-Ahari A, Ghaderi H. Comparison of SF-6D and EQ-5D Scores in Patients With Breast Cancer. *Iran Red Crescent Med J*. 2016 Jan 20;18(5):e23556. doi: 10.5812/ircmj.23556. eCollection 2016.
- Zagouri 2013** Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Zografos CG, Filipits M, Bartsch R, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Pertuzumab in breast cancer: a systematic review. *Clin Breast Cancer* 2013; 13(5):315-324
- Zhang 2014** Zhang X, Zhang XJ, Zhang TY, Yu FF, Wei X, Li YS, He J. Effect and safety of dual anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy compared to monotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 2014; 14:62

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AGO 2016** Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Neoadjuvant (Primary) Systemic Therapy. Dostępne online pod adresem: [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/en/2016E%2012\\_Neoadjuvant%20%28Primary%29%20Systemic%20Therapy.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/en/2016E%2012_Neoadjuvant%20%28Primary%29%20Systemic%20Therapy.pdf) Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017
- AHS 2014** Alberta Health Services. Clinical Practice Guideline BR-015. Version 1. Neo-Adjuvant (Pre-Operative) Therapy for Breast Cancer - General Considerations. Effective Date: December, 2014. Dostępne online pod adresem: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-br015.pdf> Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017.

- AWMSG 2016** All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Pertuzumab (Perjeta®) concentrate for solution for infusion. AWMSG ADVICE SUPERSEDED BY NICE GUIDANCE (TA424) NICE GUIDANCE ISSUED DECEMBER 2016. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=2022> [data dostępu 03.08.2017 r.]
- CADTH 2015** CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). pCODR Expert review committee (pERC). Final Recommendation. Perjeta or Perjeta-Herceptin Combo Pack for Neoadjuvant Breast Cancer. July 16, 2015. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_pertuzumab\\_perjeta\\_nbc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pertuzumab_perjeta_nbc_fn_rec.pdf) [data dostępu 03.08.2017 r.]
- ESMO 2015** Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v8-30.
- ESMO 2017** Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre' F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya G, Biganzoli L, Cardoso MJ, Carey L, Corneliussen-James D, Curigliano G, Dieras V, El Saghir N, Eniu A, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Gennari A, Harbeck N, Hudis C, Kau-fman B, Krop I, Mayer M, Meijer H, Mertz S, Ohno S, Pagani O, Papadopoulos E, Peccatori F, Penault-Llorca F, Piccart MJ, Pierga JY, Rugo H, Shockney L, Sledge G, Swain S, Thoms-sen C, Tutt A, Vorobiof D, Xu B, Norton L, Winer E. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology* 28: 16–33, 2017.
- ESO-ESMO 2014** Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Blackwell KL, Cardoso MJ, Cufer T, El Saghir N, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Giordano SH, Gligorov J, Goldhirsch A, Harbeck N, Houssami N, Hudis C, Kaufman B, Krop I, Kyriakides S, Lin UN, Mayer M, Merjaver SD, Nordström EB, Pagani O, Partridge A, Penault-Llorca F, Piccart MJ, Rugo H, Sledge G, Thomssen C, Van't Veer L, Vorobiof D, Vrieling C, West N, Xu B, Winer E. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)†. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1871-88
- 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 AM, Rodger A, Har-beck N; European Society of Breast Cancer Specialists. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48(18):3355-77.
- EUSOMA-SIOG 2012** Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, Reed M, Ciatto S, Voogd AC, Brain E, Cutuli B, Terret C, Gosney M, Aapro M, Audisio R. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol.* 2012;13(4):e148-60.
- G-BA 2016** Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA).
- HAS 2016** Haute Autorité de Santé (HAS). COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. PERJETA\_06072016\_AVIS\_CT14801. Avis 6 juillet 2016. 28 juillet 2015. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14801\\_PERJETA\\_PIC\\_INS\\_AvisPostAud\\_CT14801.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14801_PERJETA_PIC_INS_AvisPostAud_CT14801.pdf) [data dostępu 03.08.2017 r.]
- IQWIG 2015** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A15-34] Pertuzumab (new therapeutic indication) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (dossier assessment). 27 November 2015. [https://www.iqwig.de/download/A15-34\\_Pertuzumab-new-therapeutic-indication\\_Extract-of-dossier-assessment.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-34_Pertuzumab-new-therapeutic-indication_Extract-of-dossier-assessment.pdf) [data dostępu 03.08.2017 r.]
- IQWIG Addendum 2016** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A16-01] Pertuzumab - Addendum to Commission A15-34. 29 January 2016. [https://www.iqwig.de/download/A16-01\\_Pertuzumab\\_Addendum-to-Commission-A15-34.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-01_Pertuzumab_Addendum-to-Commission-A15-34.pdf) [data dostępu 03.08.2017 r.]
- JBCS 2016** Aihara T, Toyama T, Takahashi M, Yamamoto Y, Hara F, Akabane H, Fujisawa T, Ishikawa T, Nagai S, Nakamura R, Tsurutani J, Ito Y, Mukai H. The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guideline for systemic treatment of breast cancer, 2015 edition. *Breast Cancer, Special Feature Japanese Breast Cancer Society Guidelines 2015*; pp 1-14. Published online: 24 February 2016 DOI 10.1007/s12282-016-0670-y.
- KCE 2013** Belgian Health Care Knowledge Centre. KCE REPORT 143 – 3rd Edition. Breast Cancer In Women: Diagnosis, Treatment And Follow-Up. Dostępne online pod adresem: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_143\\_Breast\\_cancer\\_0.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_143_Breast_cancer_0.pdf) Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017.
- NCCN 2.2017** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2017. Dostępne online pod adresem: [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017

<b>NCPE 2016</b>	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Pertuzumab (Perjeta®) in neoadjuvant HER2 positive breast cancer. Pharmacoeconomic Evaluation. 10/05/2016. <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/09/Summary-Pertuzumab-16.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/09/Summary-Pertuzumab-16.pdf</a> [data dostępu 03.08.2017 r.]
<b>NICE 2016</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. Technology appraisal guidance. Published: 21 December 2016. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta424/resources/pertuzumab-for-the-neoadjuvant-treatment-of-her2positive-breast-cancer-pdf-82604663691973">https://www.nice.org.uk/guidance/ta424/resources/pertuzumab-for-the-neoadjuvant-treatment-of-her2positive-breast-cancer-pdf-82604663691973</a> [data dostępu 03.08.2017 r.]
<b>PUO 2014</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Jassem J, Krzakowski M. Rak piersi. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Pod redakcją: Krzakowski M, Warzo-cha K. Tom I, 211 – 263. Aktualizacja dostępna online pod adresem: <a href="http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersii.pdf">http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersii.pdf</a> Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017
<b>S3-Leitlinie 2012</b>	Kreienberg R, Albert U-T, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A, Zemmler T. Interdiszi-plinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL. Leitlinien-programm Onkologie.
<b>SEOM 2015</b>	Llombart Cussac A, de la Haba Rodríguez J, Ruiz Simon A, Álvarez López I, Cortés Castán J. SEOM clinical guidelines for management of metastatic breast cancer 2013. Clin Transl Oncol. 2013, 15: 1004 – 1010.
<b>SIGN 2013</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Treatment of primary breast cancer. A national clinical guideline. September 2013. Dostępne online pod adresem: <a href="http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/134/index.html">http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/134/index.html</a> Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017.
<b>SMC 2016</b>	Scottish Medicines Consortium. (SMC). Re-Submission. pertuzumab 420mg concentrate for solution for infusion (Perjeta®). SMC No. (1121/16). 04 November 2016. <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pertuzumab_Perjeta_Resub_FINAL_Nov_2016_Amended_08.12.16_for_website.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pertuzumab_Perjeta_Resub_FINAL_Nov_2016_Amended_08.12.16_for_website.pdf</a> [data dostępu 03.08.2017 r.]
<b>St. Gallen 2015</b>	Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. Breast Care 2015;10:124–130.
<b>St. Gallen 2015a</b>	Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Annals of Oncology Advance Access published May 4, 2015 Dostępne online pod adresem: <a href="http://www.oncoconferences.ch/mm/mm001/Ann_Oncol-2015-Coates-annonc_mdv221.pdf">http://www.oncoconferences.ch/mm/mm001/Ann_Oncol-2015-Coates-annonc_mdv221.pdf</a> Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017.
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>ChPL Perjeta 2016</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Perjeta. Data ostatniej aktualizacji: 20 października 2016 r. Dostępne online pod adresem: <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002547/human_med_001628.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002547/human_med_001628.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a> Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017.
<b>EudraVigilance 2017</b>	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne online pod adresem: <a href="https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages">https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages</a> Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017.
<b>FDA Guideline 2014</b>	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an End-point to Support Accelerated Approval. October 2014. Dokument dostępny online: <a href="https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm305501.pdf">https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm305501.pdf</a> Ostatni dostęp w dniu 29 sierpnia 2017.
<b>KRN 2017</b>	Dane Krajowego Rejestru Nowotworów. Dostępne online pod adresem: <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/">http://onkologia.org.pl/raporty/</a> Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017.
<b>Krzemieński 2015</b>	Krzemieński K, Rak piersi. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2015. Medycyna Praktyczna, 2015; 2263 – 2268.
<b>PSUR 6</b>	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report 1067218. PSUR (PBRER) pertuzumab - 8th Jun. 2015 to 7th Dec. 2015 - F. Hoffmann-La Roche Ltd [dokument poufny, dostarczony przez Zleceniodawcę analizy]
<b>PSUR 7</b>	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report 1069305. PSUR (PBRER) pertuzumab - 8th Dec. 2015 to 7th Jun. 2016 - F. Hoffmann-La Roche Ltd. [dokument poufny, dostarczony przez Zleceniodawcę analizy]

- Smaga 2014** Smaga A, Mikułowska M, Komorowska A, Falkiewicz B, Gryglewicz J. Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja. Warszawa, październik 2014. Dostępne online pod adresem: [http://instytut.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/Dokumenty/instytut/IZWOZ/Rak\\_piersi\\_raport.pdf](http://instytut.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Dokumenty/instytut/IZWOZ/Rak_piersi_raport.pdf)  
Data ostatniego dostępu 29 sierpnia 2017.
- Szewczyk 2011** Szewczyk K. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;5-13.
- WHO-UMC 2017** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/> Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017.

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Perjeta stosowanego w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, [REDACTED], Kraków 2017.
- Załącznik 2. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Herceptin stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, [REDACTED], Kraków 2017.
- Załącznik 3. Analiza efektywności klinicznej dla leku Perjeta stosowanego w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, [REDACTED], Kraków 2017.
- Załącznik 4. Analiza efektywności klinicznej dla leku Herceptin stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, [REDACTED], Kraków 2017.
- Załącznik 5. Analiza ekonomiczna dla leku Perjeta stosowanego w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, [REDACTED], Kraków 2017.
- Załącznik 6. Analiza ekonomiczna dla leku Herceptin stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, [REDACTED], Kraków 2017.
- Załącznik 7. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Perjeta stosowanego w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, [REDACTED], Kraków 2017.
- Załącznik 8. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Herceptin stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, [REDACTED], Kraków 2017.
- Załącznik 9. Analiza racjonalizacyjna dla leku Perjeta stosowanego w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, [REDACTED], Kraków 2017.
- Załącznik 10. Analiza racjonalizacyjna dla leku Herceptin stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, [REDACTED], Kraków 2017.
- Załącznik 11. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Perjeta stosowanego w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, zgodnie z uwagami AOTMiT.
- Załącznik 12. Strategie wyszukiwania Agencji.
- Załącznik 13. Uzgodniony projekt programu lekowego.



## 16. Aneks

Tabela 71. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2017-06-27 na dzień 2017-07-01)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: program lekowy</b>									
Lapatyn bum	Tyverb, tabl. powł., 250 mg	70 tabl.(but.)	1068.0, Lapatynib	4305,00	4520,25	4520,25	B.9.	bezpłatny	0,00
Lapatyn bum	Tyverb, tabl. powł., 250 mg	140 tabl.(but.)	1068.0, Lapatynib	8610,00	9040,50	9040,50	B.9.	bezpłatny	0,00
Pertuzumabum	Perjeta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol.	1147.0, Pertuzumab	12096,00	12700,80	12700,80	B.9.	bezpłatny	0,00
Trastuzumabum	Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 15 ml	1082.0, Trastuzumabum	2678,40	2812,32	2812,32	B.9.; B.58.	bezpłatny	0,00
Trastuzumabum	Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg	1 fiol.	1082.0, Trastuzumabum	7290,00	7654,50	7654,50	B.9.	bezpłatny	0,00
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: leki stosowane w chemioterapii w całym zakresie wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>									
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	1006.0, Capecitabinum	81,00	85,05	79,27	C.5.a.; C.5.b.	bezpłatny	0,00
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	1006.0, Capecitabinum	162,00	170,10	158,53	C.5.a.; C.5.b.	bezpłatny	0,00
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	1006.0, Capecitabinum	503,28	528,44	528,44	C.5.a.; C.5.b.	bezpłatny	0,00
Capecitabinum	Capecitabine Actavis, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	1006.0, Capecitabinum	81,00	85,05	79,27	C.5.a.; C.5.b.	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Capecitabinum	Capecitabine Actavis, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	1006.0, Capecitabinum	540,00	567,00	528,44	C.5.a.; C.5.b.	bezpłatny	0,00
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	1006.0, Capecitabinum	113,40	119,07	79,27	C.5.a.; C.5.b.	bezpłatny	0,00
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	1006.0, Capecitabinum	756,00	793,80	528,44	C.5.a.; C.5.b.	bezpłatny	0,00
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	1006.0, Capecitabinum	129,60	136,08	79,27	C.5.a.; C.5.b.	bezpłatny	0,00
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 300 mg	60 tabl.	1006.0, Capecitabinum	259,20	272,16	158,53	C.5.a.; C.5.b.	bezpłatny	0,00
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	1006.0, Capecitabinum	864,00	907,20	528,44	C.5.a.; C.5.b.	bezpłatny	0,00
Capecitabinum	Symlođa, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	1006.0, Capecitabinum	81,00	85,05	79,27	C.5.a.; C.5.b.	bezpłatny	0,00
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	1006.0, Capecitabinum	129,60	136,08	79,27	C.5.a.; C.5.b.	bezpłatny	0,00
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	1006.0, Capecitabinum	864,00	907,20	528,44	C.5.a.; C.5.b.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	174,96	183,71	183,71	C.6.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	C.6.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,36	19,28	19,28	C.6.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	40,50	42,53	42,53	C.6.	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	197,32	C.6.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	270,00	283,50	283,50	C.6.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	48,76	C.6.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	140,40	147,42	147,42	C.6.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	43,20	45,36	45,36	C.6.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	108,00	113,40	113,40	C.6.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	12,96	13,61	13,61	C.6.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	C.6.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44,01	C.6.	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,40	107,40	C.6.	bezpłatny	0,00
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatny	0,00
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1008.0, Cisplatinum	32,40	34,02	34,02	C.11.	bezpłatny	0,00
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1008.0, Cisplatinum	64,80	68,04	68,04	C.11.	bezpłatny	0,00
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny	0,00
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny	0,00
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	75,60	79,38	79,38	C.11.	bezpłatny	0,00
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 25 ml	1008.0, Cisplatinum	17,28	18,14	18,14	C.11.	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 1 mg/ml								
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	6,48	6,80	6,80	C.11.	bezpłatny	0,00
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	bezpłatny	0,00
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	64,80	68,04	68,04	C.11.	bezpłatny	0,00
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny	0,00
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny	0,00
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny	0,00
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatny	0,00
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	C.14.	bezpłatny	0,00
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatny	0,00
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatny	0,00
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1011.1, Cytarabinum	79,92	83,92	83,92	C.14.	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1011.1, Cytarabinum	39,96	41,96	41,96	C.14.	bezpłatny	0,00
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatny	0,00
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1011.1, Cytarabinum	151,24	158,80	158,80	C.14.	bezpłatny	0,00
Cytarabinum	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatny	0,00
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	C.14.	bezpłatny	0,00
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatny	0,00
Cytarabinum	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.po 5 ml	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318,00	6633,90	6633,90	C.15.	bezpłatny	0,00
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1013.0, Docetaxelum	71,28	74,84	74,84	C.19.	bezpłatny	0,00
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	1013.0, Docetaxelum	147,96	155,36	155,36	C.19.	bezpłatny	0,00
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,	1 fiol.po 7 ml	1013.0, Docetaxelum	1474,29	1548,00	1548,00	C.19.	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	20 mg/ml								
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1013.0, Docetaxelum	59,40	62,37	62,37	C.19.	bezpłatny	0,00
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	1013.0, Docetaxelum	237,60	249,48	249,48	C.19.	bezpłatny	0,00
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	1013.0, Docetaxelum	475,20	498,96	498,96	C.19.	bezpłatny	0,00
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1013.0, Docetaxelum	32,40	34,02	34,02	C.19.	bezpłatny	0,00
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	1013.0, Docetaxelum	129,60	136,08	136,08	C.19.	bezpłatny	0,00
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	1013.0, Docetaxelum	259,20	272,16	272,16	C.19.	bezpłatny	0,00
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	8,62	C.20.	bezpłatny	0,00
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny	0,00
Doxorubicinum	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836,00	1927,80	1927,80	C.22.	bezpłatny	0,00
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	8,62	C.20.	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg								
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	C.20.	bezpłatny	0,00
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,36	C.20.	bezpłatny	0,00
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	C.20.	bezpłatny	0,00
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	8,62	C.20.	bezpłatny	0,00
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	17,24	C.20.	bezpłatny	0,00
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	C.20.	bezpłatny	0,00
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 75 ml	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	C.20.	bezpłatny	0,00
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	C.20.	bezpłatny	0,00
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	32,40	34,02	34,02	C.20.	bezpłatny	0,00
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	7,24	7,60	7,60	C.20.	bezpłatny	0,00
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	66,96	70,31	70,31	C.20.	bezpłatny	0,00



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml								
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.1, Doxorubicinum	16,20	17,01	17,01	C.20.	bezpłatny	0,00
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	C.20.	bezpłatny	0,00
Doxorubicinum	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczaln k do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest.po 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4212,00	4422,60	4422,60	C.21.a.; C.21.b.	bezpłatny	0,00
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1015.0, Epirubicinum	43,20	45,36	18,37	C.23.	bezpłatny	0,00
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1015.0, Epirubicinum	64,80	68,04	36,74	C.23.	bezpłatny	0,00
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	87,48	91,85	91,85	C.23.	bezpłatny	0,00
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	174,96	183,71	183,70	C.23.	bezpłatny	0,00
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1015.0, Epirubicinum	349,92	367,42	367,40	C.23.	bezpłatny	0,00
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1015.0, Epirubicinum	33,48	35,15	18,37	C.23.	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	334,80	351,54	183,70	C.23.	bezpłatny	0,00
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	1015.0, Epirubicinum	669,60	703,08	367,40	C.23.	bezpłatny	0,00
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	167,40	175,77	91,85	C.23.	bezpłatny	0,00
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	86,40	90,72	90,72	C.23.	bezpłatny	0,00
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	21,60	22,68	18,37	C.23.	bezpłatny	0,00
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1015.0, Epirubicinum	345,60	362,88	362,88	C.23.	bezpłatny	0,00
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1015.0, Epirubicinum	43,20	45,36	36,74	C.23.	bezpłatny	0,00
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	164,16	172,37	172,37	C.23.	bezpłatny	0,00
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	18,37	C.23.	bezpłatny	0,00
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	102,47	107,59	91,85	C.23.	bezpłatny	0,00
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	199,15	209,11	183,70	C.23.	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml (szklana)	1015.0, Epirubicinum	32,40	34,02	18,37	C.23.	bezpłatny	0,00
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	138,24	145,15	91,85	C.23.	bezpłatny	0,00
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	17,01	C.24.	bezpłatny	0,00
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	34,02	C.24.	bezpłatny	0,00
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	68,04	C.24.	bezpłatny	0,00
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	8,51	C.24.	bezpłatny	0,00
Etoposidum	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	16,20	17,01	17,01	C.24.	bezpłatny	0,00
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	C.24.	bezpłatny	0,00
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	1016.0, Etoposidum	28,08	29,48	29,48	C.24.	bezpłatny	0,00
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	30,24	31,75	31,75	C.24.	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml								
Etoposidum	Etoposyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	60,48	63,50	63,50	C.24.	bezpłatny	0,00
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,30	C.26.	bezpłatny	0,00
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatny	0,00
Fluorouracilum	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,30	C.26.	bezpłatny	0,00
Fluorouracilum	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94	C.26.	bezpłatny	0,00
Fluorouracilum	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,85	76,49	76,49	C.26.	bezpłatny	0,00
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1018.0, Fluorouracilum	3,46	3,63	3,63	C.26.	bezpłatny	0,00
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	6,91	7,26	7,26	C.26.	bezpłatny	0,00
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	13,82	14,51	14,51	C.26.	bezpłatny	0,00
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	69,12	72,58	72,58	C.26.	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1018.0, Fluorouracilum	29,16	30,62	30,62	C.26.	bezpłatny	0,00
Fulvestrantum	Faslodex, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły z syst.osł.	1019.0, Fulvestrant	2700,00	2835,00	2835,00	C.27.	bezpłatny	0,00
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 10 ml (200 mg)	1020.0, Gemcitabinum	18,36	19,28	19,28	C.28.	bezpłatny	0,00
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	1020.0, Gemcitabinum	67,50	70,88	70,88	C.28.	bezpłatny	0,00
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.po 2000 mg	1020.0, Gemcitabinum	124,20	130,41	130,41	C.28.	bezpłatny	0,00
Gemcitabinum	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	C.28.	bezpłatny	0,00
Gemcitabinum	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	1020.0, Gemcitabinum	97,20	102,06	102,06	C.28.	bezpłatny	0,00
Gemcitabinum	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1020.0, Gemcitabinum	194,40	204,12	204,12	C.28.	bezpłatny	0,00
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1020.0, Gemcitabinum	118,80	124,74	124,74	C.28.	bezpłatny	0,00
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1020.0, Gemcitabinum	84,24	88,45	88,45	C.28.	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1020.0, Gemcitabinum	17,82	18,71	18,71	C.28.	bezpłatny	0,00
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1020.0, Gemcitabinum	168,48	176,90	176,90	C.28.	bezpłatny	0,00
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	1020.0, Gemcitabinum	108,00	113,40	113,40	C.28.	bezpłatny	0,00
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	1020.0, Gemcitabinum	27,00	28,35	28,35	C.28.	bezpłatny	0,00
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	1020.0, Gemcitabinum	216,00	226,80	226,80	C.28.	bezpłatny	0,00
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny	0,00
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	C.31.	bezpłatny	0,00
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	396,90	C.41.	bezpłatny	0,00
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.	bezpłatny	0,00
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 szt.	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	C.41.	bezpłatny	0,00
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	C.41.	bezpłatny	0,00
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	1028.3, Methotrexatum p.o	64,80	68,04	67,96	C.41.	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 szt. (1 but.po 100 szt.)	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17,00	16,99	C.41.	bezpłatny	0,00
Mitomycinum	Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 10 mg	1 fiol.	1029.0, Mitomycinum	36,72	38,56	38,56	C.42.	bezpłatny	0,00
Mitomycinum	Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 20 mg	1 fiol.	1029.0, Mitomycinum	73,44	77,11	77,11	C.42.	bezpłatny	0,00
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.po 10 mg	1029.0, Mitomycinum	54,00	56,70	38,56	C.42.	bezpłatny	0,00
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.po 20 mg	1029.0, Mitomycinum	108,00	113,40	77,11	C.42.	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	27,00	28,35	28,35	C.47.	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	52,92	55,57	55,57	C.47.	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	75,60	79,38	79,38	C.47.	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do	1 fiol.po 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	151,20	158,76	158,76	C.47.	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml								
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1032.0, Paclitaxelum	302,40	317,52	317,52	C.47.	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	108,00	113,40	113,40	C.47.	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	162,00	170,10	170,10	C.47.	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	32,40	34,02	34,02	C.47.	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	324,00	340,20	340,20	C.47.	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	27,00	28,35	28,35	C.47.	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	52,92	55,57	55,57	C.47.	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	151,20	158,76	158,76	C.47.	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat	1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	75,60	79,38	79,38	C.47.	bezpłatny	0,00



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml								
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	40,74	42,78	42,78	C.47.	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,67 ml	1032.0, Paclitaxelum	99,79	104,78	104,78	C.47.	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 43,33 ml	1032.0, Paclitaxelum	843,48	885,65	885,65	C.47.	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	294,84	309,58	309,58	C.47.	bezpłatny	0,00
Tamoxifenum	Nolvadex D, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	1036.0, Tamoxifenum	15,24	16,00	16,00	C.52.	bezpłatny	0,00
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	1036.0, Tamoxifenum	9,94	10,44	10,44	C.52.	bezpłatny	0,00
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	1040.0, Vinblastinum	216,00	226,80	226,80	C.60.	bezpłatny	0,00
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1041.0, Vincristinum	25,38	26,65	26,65	C.61.	bezpłatny	0,00
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1	1 fiol.po 5 ml	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	130,41	C.61.	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	mg/ml								
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fioł. z prosz. + 10 fioł. z rozp.po 10 ml	1041.0, Vincristinum	259,20	272,16	272,16	C.61.	bezpłatny	0,00
Vinorelbinum	Nave bine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	183,32	C.63.	bezpłatny	0,00
Vinorelbinum	Nave bine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	274,97	C.63.	bezpłatny	0,00
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fioł.po 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	529,20	555,66	555,66	C.63.	bezpłatny	0,00
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fioł.po 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	2646,00	2778,30	2778,30	C.63.	bezpłatny	0,00
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fioł.po 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	648,00	680,40	555,66	C.63.	bezpłatny	0,00
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fioł.po 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	1296,00	1360,80	1360,80	C.63.	bezpłatny	0,00
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł.a 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	54,00	56,70	55,57	C.63.	bezpłatny	0,00
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł.a 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	270,00	283,50	277,83	C.63.	bezpłatny	0,00
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: leki refundowane, dostępne na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>									
Anastrozolum	Anastrozol Bluefish, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące -	45,36	47,63	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii,	bezpłatny do limitu	1,36

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy				Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii		
Anastrozolum	Anastrozol medac, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	50,10	52,61	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	6,34
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	47,52	49,9	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	3,63
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	48,60	51,03	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	4,76
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	41,04	43,09	52,25	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	0,00
Anastrozolum	Ansyn, tabl. powl., 1 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	59,08	62,03	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	15,77
Anastrozolum	Apo-Nastrol, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	58,86	61,8	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	15,53
Anastrozolum	Arimidex, tabl. powl., 1 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	82,62	86,75	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	40,48

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Anastrozolum	Atrozol, tabl. powł., 1 mg	28 szt. (1 poj.po 28 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	50,11	52,62	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	6,35
Anastrozolum	Egistrozol, tabl. powł., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	52,54	55,17	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	8,90
Exemestanum	Etadron, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	64,58	67,81	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	17,91
Exemestanum	Glandex, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	75,60	79,38	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	29,48
Exemestanum	Symex, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	63,72	66,91	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	17,01
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 szt.	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	156,00	163,8	180,40	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty; Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników - refundacja do 3 cykli	ryczałt	3,20
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	1 amp.-strz.	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu	232,20	243,81	180,40	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty;	ryczałt	83,21

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			uwalniającego gonadotropinę				Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli		
Letrozolum	Aromek, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	47,52	49,9	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	0,00
Letrozolum	Clarzole, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	50,76	53,3	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	3,40
Letrozolum	Clarzole, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	50,76	53,3	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	3,40
Letrozolum	Etruzil, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	56,00	58,8	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	8,90
Letrozolum	Lametta, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	54,00	56,7	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	6,80
Letrozolum	Letrozole Apotex, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	52,49	55,11	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	5,21

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Letrozolum	Letrozole Bluefish, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	48,60	51,03	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	1,13
Letrozolum	Lortanda, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	50,22	52,73	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	2,83
Letrozolum	Symletrol, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	47,41	49,78	59,27	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny do limitu	0,00
Leuprorelinum	Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 11.25 mg	1 zest.	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	815,70	856,49	579,86	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	ryczałt	311,89
Medroxyprogesteronum	Depo-Provera, zawiesina do wstrzykiwań, 150 mg/ml	1 fiol.po 3,3 ml	127.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - medroksyprogesteron do podawania pozajelitowego	10,96	11,51	15,31	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy	ryczałt	3,20