



Rekomendacja nr 55/2017

z dnia 18 września 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych

Perjeta, pertuzumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiol. 14 ml; Herceptin, trastuzumabum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. 150 mg; Herceptin, trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. 5 ml, w ramach programu lekowego "Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50)"

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Perjeta, pertuzumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiol. 14 ml; Herceptin, trastuzumabum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. 150 mg; Herceptin, trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. 5 ml, w ramach programu lekowego "Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50)".

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem w przedoperacyjnym leczeniu raka piersi.

W ramach analizy klinicznej jako podstawowe badanie, wnioskodawca przedstawił niezaślepienie badanie II fazy. Wykazano w nim, że pacjentki stosujące wnioskowaną technologię w porównaniu ze schematem trastuzumab+docetaksel istotnie statystycznie częściej uzyskiwały odpowiedź patologiczną (pCR – ang. *complete Patological Response*). Był to główny punkt końcowy w badaniu. Nie badano natomiast istotniejszego pod względem klinicznym przeżycia całkowitego oraz nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla przeżycia wolnego zdarzeń czy też przeżycia bez wznowy. 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). Jednakże zgodnie z metaanalizą Cortazar 2014, nie była możliwa do ustalenia wielkość korzyści wynikającej



z uzyskania pCR, która przełożyłaby się ostatecznie na poprawę czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS) czy też przeżycia całkowitego (OS). Odnalazło to potwierdzenie we wnioskach przytoczonych 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 terapie neoadjuwantowe.

W analizie związku pCR z wynikiem klinicznym indywidualnej chorej na raka piersi (patient-level analysis), w publikacji Cortazar 2014 uzyskano wyniki świadczące o istotnym związku uzyskania pCR z wynikiem klinicznym. Jednakże autorzy, dodatkowo wskazują, że na podstawie wyników analizy typu trial-level, nie można uznać pCR jako zwalidowanego surogatu poprawy EFS i OS. Ponadto 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, czego w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono.

W ramach analizy ekonomicznej przedstawiono oszacowania, z których wynika, że wnioskowana technologia jest kosztowo efektywna (zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka jak i nie). Jednakże wyniki te uzyskano w oparciu o skuteczność wnioskowanej terapii w ramach surogatowego punktu końcowego, za jaki należy uznać pCR. Dlatego też wyniki analizy ekonomicznej charakteryzują się niepewnością i należy je traktować z ostrożnością.

Większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych (5 z 7) negatywnie odnosiła się do finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii zwracając głównie uwagę na fakt, iż dostępne dane kliniczne uznano za niewystarczające dla oceny korzyści klinicznej pertuzumabu: Haute Autorité de Santé 2016, National Centre for Pharmacoeconomics 2016, Scottish Medicines Consortium 2016, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2015, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015.

Dlatego też, biorąc pod uwagę powyższe argumenty, należy uznać, że wnioskodawca nie przedstawił wystarczających danych, pozwalających jednoznacznie wskazać wpływ na przeżycie pacjentów stosujących terapię z udziałem pertuzumabu. Jednakże mając na uwadze dobro pacjenta i możliwe korzyści wynikające ze stosowania wnioskowanej terapii, należy rozważyć jej finansowanie w momencie, gdy przedstawione zostaną badania dowodzące skuteczności pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem w przedoperacyjnym leczeniu raka piersi w zakresie przeżycia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiolka a 14 ml, 5902768001006 – proponowana cena zbytu netto 11 200,00 PLN;
- Herceptin (trastuzumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. a 15 ml, 5909990855919 – proponowana cena zbytu netto 6 750,00 PLN;
- Herceptin (trastuzumab), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5902768001037 – proponowana cena zbytu netto 2 480,00 PLN.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej „1147.0, *Pertuzumab*”. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. 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). Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), 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 nieznaną. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu 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 młodszy wieku oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2).

Rokowanie zależy głównie od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu oraz stopnia zaawansowania. Szacuje się, że 85% nawrotów choroby występuje w ciągu 5 lat po leczeniu. W zależności od stopnia zaawansowania choroby (I-IV) odsetki 5-letnich przeżyć są następujące: I - 95%, II - 50%, III - 25%, IV <5%.

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 oszczędzającemu 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.

Alternatywna technologia medyczna

Aktualny program lekowy „Leczenie raka piersi” w przypadku terapii przedoperacyjnej (neoadjuwantowe) raka piersi, umożliwia zastosowanie trastuzumabu:

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

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).

Opis wnioskowanego świadczenia

Pertuzumab (P) wpływa na sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch szlaków sygnałowych: może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Perjeta, wnioskowany lek posiada dwa zarejestrowane wskazania:

- w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem 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;
- 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.

Natomiast trastuzumab (T) wpływa na proliferację komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2. Ponadto podobnie jak pertuzumab pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). Zgodnie z ChPL jest wskazany w leczeniu:

- raka piersi z przerzutami
 - 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;
 - 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;
 - w skojarzeniu z docetaksem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami;
 - w skojarzeniu z inhibitorem 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;

- wczesnego stadium raka piersi:
 - po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana);
 - po chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem;
 - w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny;
 - 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 > 2 cm średnicy;
- raka żołądka z przerzutami:
 - 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 żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

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). Mediana okresu obserwacji wynosiła: P+T+Dx: 61,2 (59-63) miesiąca; T+Dx: 60,5 (53-62) miesiąca. Do badania włączono 214 pacjentów. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 3 punkty z 5 możliwych w skali Jadada (odjęto 2 punkty ze względu na brak zaślepienia). Zgodnie z wynikami dokonanej oceny przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration, 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. 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;

• Analizy uzupełniające:

- RCT TRYPHAENA (publikacja Schneeweiss 2013), oceniające pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach oraz 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;

- 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. Badanie 3 fazy TRAIN-2 (van Ramshorst 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 Ramshorst 2016 przedstawiono wyłącznie wyniki analizy bezpieczeństwa dla pierwszych 110 pacjentek poddanych operacji po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego (pre-specified safety analysis);

- próbę retrospektywną Tiwari 2016, oceniającą w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej terapię neoadjuwantową opartą na pertuzumabie, trastuzumabie oraz karboplatynie. Próba Tiwari 2016 była retrospektywnym badaniem obserwacyjnym 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;

- próbę retrospektywną Singh 2017, oceniającą w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej terapię neoadjuwantową pertuzumabem, trastuzumabem oraz chemioterapią opartą na taksanie, antracyklinie (doksorubicyna) oraz cyklofosfamidzie. 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];
- 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. GeparSepto (Untch 2016) to próba z randomizacją w której chore na pierwotnego inwazyjnego wczesnego, nielezonego 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;
- publikację opisującą serię przypadków wystąpienia nietypowych zakażeń skóry oraz paznokci po terapii opartej na pertuzumabie (Mortimer 2014) – ze względu na dostępność badań lepiej odnoszących się do wnioskowanej technologii, odstąpiono od przedstawiania wyników tej publikacji.

Skuteczność

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- korzyść względna – RB ang. *relative benefit*;
- różnica ryzyk – RD ang. *risk difference*;
- ryzyko względne – RR ang. *relative risk*;
- liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego – NNT ang. *number needed to treat*.

Badanie NeoSphere

Zgodnie z wynikami badania stosowanie 4 cykli pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym prowadziło do istotnie statystycznie:

- Wyższej częstotliwości uzyskiwania odpowiedzi patologicznej:
 - o 58% bpCR (ypT0/is) – RB=1,58 (95% CI: 1,10; 2,27), a NNT = 6 (95%CI: 4; 25);
 - o 83% tpCR (ypT0/is ypN0) – RB=1,83 (95% CI: 1,19; 2,81), a NNT=6 (95% CI: 4; 18);
 - prawie 3 krotnie GBG tpCR (ypT0 ypN0) – RB=2,69 (95% CI: 1,51; 4,80), a NNT=5 (95% CI: 4; 11);

Natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla następujących punktów:

- całkowita odpowiedź kliniczna (CR – ang. *complete response*):
 - Ocena fizykalna, odpowiedź w piersi;
 - Ocena fizykalna, odpowiedź w piersi i węzłach chłonnych;
 - Badanie obrazowe, odpowiedź w piersi;
 - Badanie obrazowe, odpowiedź w piersi i węzłach chłonnych;
- odpowiedź kliniczna ogółem (ORR – ang. *overall response ratio*):
 - Ocena fizykalna, odpowiedź w piersi;
 - Ocena fizykalna, odpowiedź w piersi i węzłach chłonnych;
 - Badanie obrazowe, odpowiedź w piersi;
 - Badanie obrazowe, odpowiedź w piersi i węzłach chłonnych;
- czas do odpowiedzi klinicznej;
- przeżycie bez zdarzeń (EFS – ang. *event free survival*);
- przeżycie bez wznowy (DFS – ang. *disease free survival*);
- zabieg oszczędzający.

Badanie TRYPHAENA

Zgodnie z wynikami badania 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%).

W ramach oceny odpowiedzi na leczenie pacjentki w ramieniu A w porównaniu z pacjentkami z ramienia B istotnie statystycznie:

- o 81% częściej uzyskiwały całkowitą odpowiedź na leczenie – RB=1,81 (95% CI: 1,18; 2,78), a NNT=5 (95% CI: 3; 14);
- o 38% rzadziej uzyskiwały częściową odpowiedź na leczenie – RB=0,62 (95% CI: 0,45; 0,85), a NNT=4 (95% CI: 3; 10).

W ramach oceny odpowiedzi na leczenie pacjentki w ramieniu C w porównaniu z pacjentkami z ramienia B istotnie statystycznie o 26% rzadziej uzyskiwały częściową odpowiedź na leczenie – RB=0,74 (95% CI: 0,56; 0,98), a NNT=6 (95% CI: 4; 54).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ramionami w ramach:

- całkowitej odpowiedzi patologicznej;
- zabiegów oszczędzających;
- oceny odpowiedzi na leczenie:
 - klinicznej odpowiedzi na leczenie ogółem;
 - całkowitej odpowiedzi na leczenie dla porównania C vs B;
 - choroby stabilnej;
 - progresji choroby;
 - czasu do uzyskania odpowiedzi 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. U 67% kobiet wykonano pełną mastektomię, a u 33% lumpektomię.

Badanie Singh

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).

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%.

Bezpieczeństwo

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.

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 ≥ 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 ≥ 3 stopnia. Odsetki te wzrosły nieznacznie (do odpowiednio 8% vs 2%, oraz 1 przypadku upośledzenia czynności lewej komory lub zastoinowej niewydolności serca w ≥ 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. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie dla zgonów rozpatrywanych ogółem, z podziałem na fazy leczenia, ani względem wyróżnionych przyczyn.

Badanie TRYPHAENA

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla:

- upośledzenia czynności lewej komory serca;
- zmian frakcji wyrzutowej lewej komory serca;
- zgonów;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych:
 - ogółem – dla porównania A vs C;

- o gorączka neutropeniczna – dla obu porównań;
- o neutropenia – dla obu porównań;
- o biegunka – dla obu porównań.

Pacjentki w ramieniu B w porównaniu z osobami w ramieniu C o 44% rzadziej doświadczały ciężkich zdarzeń niepożądanych – RR=0,56 (95% CI: 0,33; 0,97), a RD= -0,16 (95% CI: -0,30; -0,01).

Badanie TRAIN-2

Dla większości ocenianych punktów końcowych nie wykazano różnic istotnych statystycznie. W ramach oceny parametru RD, różnice istotne statystycznie wykazano dla:

- gorączki neutropenicznej – RD=-0,09 (95% CI: -0,17; -0,01);
- biegunki – RD= 0,13 (95% CI: 0,01; 0,25).

Badanie Tiwari 2016

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi była biegunka i zmęczenie, odnotowane odpowiednio u 47% i 42,8% chorych. Z powodu zdarzeń niepożądanych (AE – ang. *adverse events*) 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.

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 paklitakselem 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.

Badanie GeparSepto

Ogółem jakiegokolwiek AEs odnotowano u wszystkich pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi, natomiast zdarzenia niepożądane ≥ 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%).

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).

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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. Dodatkowo należy zgodzić 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 terapie neoadjuwantowe;
- w badaniu NeoSphere nie przeprowadzono oceny wpływu wnioskowanej technologii na jakość życia;
- w badaniu NeoSphere (II fazy) wyniki dotyczące efektywności wnioskowanej technologii, oparte są na stosunkowo małej liczbie pacjentów (do grup P+T+Dx oraz T+Dx włączono ogółem 214 pacjentek – po 107 w każdej z grup.), gdzie populację docelową wnioskodawca oszacował na ponad 1600 pacjentów rocznie;
- 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);
- 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 ≥ 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 (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 + docetaxel w porównaniu z trastuzumabem+ docetakselem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. Progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 130 002 PLN (3 x 43 334 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W celu oceny efektywności kosztowej wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia) w 50 letnim horyzoncie czasowym, który należy uznać za tożsamy z dożywotnim. Świadczeniobiorca nie uczestniczy w uwzględnionych kosztach, tym samym perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną. Wnioskowaną technologię porównano ze schematem: Herceptin (trastuzumab) + docetaxel (T+Dx). Przyjęto dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów.

W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- 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.

Oszacowany inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR), z perspektywy NFZ wynosi odpowiednio dla porównania:

- bez uwzględniania RSS: 91 769,95 PLN/QALY;
- z uwzględnieniem RSS: ██████████.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, obliczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, wynosi z perspektywy NFZ:

- w wariacie bez RSS: 13 400,10 PLN
- w wariacie z RSS: ██████████.

Do największego wzrostu wartości ICUR względem analizy podstawowej prowadzi przyjęcie w modelu prawdopodobieństwo uzyskania tpCR w grupie P+T+Dx wynoszącego 30,00%, 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 wariacie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS, sześciu cykli leczenia neoadjuwantowego, oszacowany ICUR zmniejsza o 92,02% względem wyników analizy podstawowej.

Natomiast w wariacie bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS, Do największego spadku wartości ICUR względem analizy podstawowej prowadzi przyjęcie w modelu stóp dyskontowych na poziomie 0%, oszacowany ICUR zmniejsza o 56,27% względem wyników analizy podstawowej.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana prawdopodobieństwa uzyskania tpCR w wariacie bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS, wpływa na zmianę wniosku dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii.

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).

Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewność oszacowań, dotyczące skuteczności powinny mieć również zastosowanie do oceny użyteczności kosztowej.

Badanie NeoSphere było otwartym (open-label) randomizowanym badaniem drugiej fazy, którego pierwszorzędnym punktem końcowym była całkowita odpowiedź patologiczna pCR. Drugorzędnymi punktami końcowymi były DFS i EFS, w badaniu tym nie badano wpływu zastosowanej 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 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) wydał pozytywną rekomendację dla Pertuzumabu we wnioskowanym wskazaniu).

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 ≥ 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wnioskodawca w analizie klinicznej wykazał przewagę omawianej technologii nad refundowanym komparatorem, wobec czego nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania z perspektywy płatnika publicznego w 4 letnim horyzoncie czasowym. Liczebność populacji docelowej została wyznaczona na: 1 649 w 1. roku, 1 664 w 2. roku, 1 680 w 3. roku, 1 696 w 4 roku.

W analizie uwzględniono następujące koszty:

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wnioskowana technologia spowoduje zwiększenie wydatków o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - w 1. roku – 90,2 mln PLN;
 - w 2. roku – 101,2 mln PLN;
 - w 3. roku – 102,2 mln PLN;
 - w 4. roku – 103,1 mln PLN;
- z uwzględnieniem RSS:
 - w 1. roku – 44,9 mln PLN;
 - w 2. roku – 50,3 mln PLN;
 - w 3. roku – 50,8 mln PLN;
 - w 4. roku – 51,3 mln PLN.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w modelu założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej otrzymują 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 dostarczonych 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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Podczas prac nad analizą jeden z ekspertów złożył dwie uwagi dotyczące proponowanego programu lekowego:

1. zamianę skali oceny toksyczności WHO na skale CTCAE;
2. zmiana czasu leczenia w programie na zgodną z badaniem rejestracyjnym – 4-6 cykli podanych przedoperacyjnie.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach racjonalizacji wydatków zaproponowano działania prowadzące 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.

Według obliczeń autorów analizy wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacji klinicznych:

- Polska Unia Onkologii (PUO 2014);
- European Society of Medical Oncology (ESMO 2017);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2.2017);
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. (AGO 2016);
- Japanese Breast Cancer Society (JBCS 2016);
- European Society of Medical Oncology (ESMO 2015);
- St. Gallen Consensus Conference (St. Gallen 2015, St. Gallen 2015a);
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM 2015);
- European Society of Medical Oncology i European Society of Breast Cancer Specialists (ESO-ESMO 2014);
- Alberta Health Services (AHS 2014);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2013);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE 2013);
- European Society of Breast Cancer Specialists i Society of Geriatric Oncology (EUSOMA-SIOG 2012);
- European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA 2012);
- Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V (S3-Leitlinie 2012).

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 pierś) 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.

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych:

- 2 pozytywne:
 - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2016;
 - NICE 2016;
- 5 negatywnych:
 - HAS 2016
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2016
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016
 - IQWiG 2015 (Addendum 2016);
 - CADTH (pCODR) 2015.

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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Perjeta 420 mg jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Cypr, Dania, Finlandia, Grecja, Hiszpania, Holandia, Luksemburg, Niemcy, Szwecja. W tym w 1 kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Grecja. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. We wszystkich rozpatrywanych krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.07.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.289.9.2017.MB, PLA.4600.299.8.2017.MB, PLA.4600.296.8.2017.MB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Perjeta, pertuzumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiol. 14 ml, EAN 5902768001006; Herceptin, trastuzumabum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. 150 mg, EAN 5909990855919; Herceptin, trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. 5 ml, EAN 5902768001037, w ramach programu lekowego "Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50)" na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 92/2017 z dnia 18 września 2017 roku w sprawie oceny leku Herceptin (trastuzumab) kod EAN: 5909990855919, w ramach programu lekowego : „Przedoperacyjne leczenie raka piersi Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C50)”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 91/2017 z dnia 18 września 2017 roku w sprawie oceny leku Herceptin (trastuzumab) kod EAN: 5902768001037, w ramach programu lekowego : „Przedoperacyjne leczenie raka piersi Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C50)” oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 90/2017 z dnia 18 września 2017 roku w sprawie oceny leku Perjeta (pertuzumab) kod EAN: 5902768001006, w ramach programu lekowego : „Przedoperacyjne leczenie raka piersi Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C50)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2017 z dnia 18 września 2017 roku w sprawie oceny leku Herceptin (trastuzumab) kod EAN: 5909990855919, w ramach programu lekowego : „Przedoperacyjne leczenie raka piersi Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C50)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2017 z dnia 18 września 2017 roku w sprawie oceny leku Herceptin (trastuzumab) kod EAN: 5902768001037, w ramach programu lekowego : „Przedoperacyjne leczenie raka piersi Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C50)”
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2017 z dnia 18 września 2017 roku w sprawie oceny leku Perjeta (pertuzumab) kod EAN: 5902768001006, w ramach programu lekowego : „Przedoperacyjne leczenie raka piersi Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C50)”.
4. Raport nr OT.4351.27.2017. 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