



Opinia nr 13/2019

z dnia 28 lutego 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych **pod warunkiem** stosowania go u pacjentów z zajęciem węzła chłonnego.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych pertuzumabu we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy.

Odnaleziono randomizowane badanie kliniczne porównujące stosowanie adjuwantowej terapii pertuzumabem (PERT) w skojarzeniu z trastuzumabem (TRA) i standardową chemioterapią (CTH) z adjuwantową terapią trastuzumabem ze standardową chemioterapią i placebo (PLC). W ramach tego badania wykazano wyższość terapii zawierającej pertuzumab między innymi w zakresie: przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej w tym drugi pierwotny rak niebędący rakiem piersi, przeżycia wolnego od choroby, odstępu między wznowami. 3 letnie przeżycie wolne od choroby inwazyjnej dla analizowanych grup wynosiło 94,1% vs 93,2%. Analiza podgrup wykazała, że wnioskowana terapia jest skuteczniejsza u pacjentów z zajęтыми węzłami chłonnymi. Ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej było u tych pacjentów niższe o 23% w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej, a 3 letnie przeżycie wolne od choroby inwazyjnej wynosiło 92,0% vs 90,2%.



W podgrupie pacjentów, u których węzły chłonne nie były zajęte, wynik nie był istotny statystycznie.

Powyższe wnioskowanie zgodne jest z wytycznymi American Society of Clinical Oncology 2018, gdzie wskazano na szczególną korzyść tej terapii u pacjentów z cechą HER2+ i zajęciem węzła chłonnego.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) jest nowotworem złośliwym wywodzącym 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. 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.

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.

Do najważniejszych czynników klinicznych o znaczeniu rokowniczym należą: wielkość guza, typ histologiczny i stopień złośliwości raka, liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy, stan receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR), naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych, obecność mutacji HER2 oraz 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.

Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (oznaczana jako cecha HER2+) stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy oraz warunkują celowość zastosowania terapii anti-HER2.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.12.2018 r. w rozpoznaniu rak piersi (ICD-10 C50C50) aktualnie refundowane są następujące substancje czynne:

- trastuzumab (m.in. leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe) w ramach programu lekowego (B.9, Leczenie raka piersi (ICD-10 C50),
- lapatynib w ramach programu lekowego (B.9, Leczenie raka piersi (ICD-10 C50);
- pertuzumab w ramach programu lekowego (B.9, Leczenie raka piersi (ICD-10 C50): stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u chorych z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi;
- kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd,

fluorouracyl, fulwestrant, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, mitomycyna, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winorelbina w ramach chemioterapii.

Spośród wskazanych w wytycznych cząsteczek, które można stosować w leczeniu adjuwantowym, aktualnie jedynie neratynib nie jest w Polsce refundowany. Jego zarejestrowanym wskazaniem jest przedłużone leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z wczesną postacią raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i nadmierną ekspresją/amplifikacją receptora HER2, którym brakuje mniej niż jeden rok do zakończenia uprzedniego leczenia uzupełniającego z zastosowaniem trastuzumabu.

W związku z powyższym, uznano, iż alternatywnym leczeniem dla pertuzumabu może być neratynib, jednakże tylko w odniesieniu do pacjentów z wczesną postacią raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i cechą HER2+ i zajęciem węzła chłonного. W zleceniu MZ nie wskazano na zajęcie węzła chłonного, dlatego uznano, że w rozważanym przypadku nie ma aktywnego leczenia alternatywnego.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Pertuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest dokładnie nacelowane na domenę zewnątrzkomórkową dimeryzacji (subdomena II) białka receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), dzięki czemu blokuje zależną od ligandu heterodimeryzację HER2 z innymi członkami rodziny HER, w tym EGFR, HER3 i HER4. W rezultacie tego pertuzumab hamuje sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch głównych szlaków sygnałowych: kinazy aktywowanej mitogenami (MAP) i kinazy 3 fosfoinozytolowej (PI3K). Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto pertuzumab pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Perjeta jest wskazany w leczeniu:

- 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 wznowy;
 - leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy
- w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym i dotyczy leczenia adjuwantowego HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 1 badanie RCT: badanie APHINITY, w którym porównywano stosowanie adjuwantowej terapii pertuzumabem (PERT) w skojarzeniu z trastuzumabem (TRA) i standardową chemioterapią (CTH) z adjuwantową terapią trastuzumabem ze standardową chemioterapią i placebo (PLC). Na okres obserwacji składał się jeden rok, podczas którego stosowano wnioskowaną technologię oraz 10 lat dalszej obserwacji. Do badania włączono 4 804 pacjentów. Przeprowadzono ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniu randomizowanym APHINITY zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Większość ryzyk oceniono na niskie, jedynie ryzyko związane z utajeniem kodu randomizacji oceniono na niejasne (w publikacji nie odniesiono się do tej kwestii).

W ramach wymienionego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej ang. *invasive-disease-free survival*;
- Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej w tym drugi pierwotny rak niebędący rakiem piersi ang. *STEEP invasive-disease-free survival*;
- Przeżycie całkowite ang. *overall survival*;
- Przeżycie wolne od choroby ang. *disease-free survival*;
- Odstęp między wznowami ang. *recurrence-free interval*;
- Odstęp między wznowami odległymi ang. *distant recurrence-free interval*.

Skuteczność

W ramach badania APHINITY wykazano, że stosowanie PERT+TRA+CTH vs PLC+TRA+CTH wiązało się z istotną statystycznie różnicą w efektach (wyniki podane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 45,5 miesiąca):

- Niższym o 19% ryzykiem wystąpienia choroby inwazyjnej – HR=0,81 (95% CI: 0,67; 0,99);
- Niższym o 18% ryzykiem wystąpienia choroby inwazyjnej w tym drugiego pierwotnego raka niebędącego rakiem piersi – HR=0,82 (95% CI: 0,68; 0,99)
- Niższym o 19% ryzykiem wystąpienia choroby – HR=0,81 (95% CI: 0,67; 0,98);
- Niższym o 21% ryzykiem wznowy – HR=0,79 (95% CI: 0,63; 0,99)

W ramach badania APHINITY nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy stosowaniem PERT+TRA+CTH vs PLC+TRA+CTH w zakresie:

- Przeżycia całkowitego;
- Odstępu między wznowami odległymi.

Najniższe odsetki pacjentów bez zdarzenia w okresie 3-letnim dotyczyły przeżycia wolnego od choroby w grupach PERT i PLC wyniosły odpowiednio 93,4% i 92,3%. Natomiast najwyższe – odstępu między wznowami odległymi – w grupach PERT i PLC wyniosły odpowiednio 95,7% i 95,1%. Szacunkowa wartość odsetku przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej po 4 latach wyniosła 92,3% w grupie PERT w porównaniu z 90,6% w grupie PLC.

Jak wskazano w badaniu (APHINITY), wartości średnie dotyczące jakości życia (oceniane przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30) były podobne pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi na początku badania i pozostawały stabilne podczas prowadzenia leczenia (i okresu obserwacji), z wyjątkiem czasowego klinicznie istotnego obniżenia ich wartości w momencie zakończenia terapii taksanami (tydzień 13). Według danych z raportów EMA i CADTH z 2018 r., spadek ten wyniósł -11,2 (95% CI -12,2; -10,2) w grupie PERT i -10,2 (95% CI -11,1; -9,2) w grupie PLC. Natomiast różnice pomiędzy średnimi wynikami pomiędzy grupą PERT i PLC nie były istotne statystycznie.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania APHINITY zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia ciężkości stwierdzono u 64,2% pacjentów w grupie PERT i u 57,3% pacjentów w grupie PLC. Najczęściej występującymi (u > 5% pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi 3. lub wyższego stopnia ciężkości były: biegunki, anemia i neutropenia. Największą bezwzględną różnicę pomiędzy porównywanymi grupami stwierdzono w odniesieniu do występowania biegunki (PERT: 9,8% vs PLC: 3,7%). Natomiast, w okresie stosowania ocenianej terapii (pertuzumabu / placebo), po zaprzestaniu CTH, zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u odpowiednio PERT: 0,5% i PLC: 0,2% pacjentów.

Spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia ciężkości, najczęściej występowały biegunki (PERT: 71,2%, PLC: 45,2%) oraz wysypki (PERT: 25,8%, PLC: 20,3%).

Pierwszorzędowe zdarzenia kardiologiczne wystąpiły u 17 pacjentów (0,7%) w grupie PERT i 8 pacjentów (0,3%) w grupie PLC (95% CI dla różnicy pomiędzy grupami: od 0,0 do 0,8). Niewydolność serca ocenioną w skali NYHA na III lub IV stopień i znaczny spadek frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) stwierdzono u 15 pacjentów (0,6%) w grupie PERT i u 6 pacjentów (0,2%) w grupie PLC. W każdej z grup odnotowano po 2 zgony spowodowane przyczynami kardiologicznymi. Po zaprzestaniu terapii objawy ustąpiły (zgodnie z oceną badaczy) u 7 pacjentów w grupie PERT i 4 w grupie PLC. Drugorzędowe zdarzenia kardiologiczne wystąpiły u 64 pacjentów (2,7%) w grupie PERT i u 67 pacjentów (2,8%) w grupie PLC (95% CI dla różnicy pomiędzy grupami: -1,0 do 0,9).

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Perjeta, najczęstszymi działaniami niepożądanymi (DN) ogółem ($\geq 30\%$) są: biegunka, łysienie, nudności, uczucie zmęczenia, neutropenia i wymioty, a najczęstszymi DN stopnia 3-4 ($\geq 10\%$): neutropenia i gorączka neutropeniczna.

Do DN występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zapalenie nosogardła, gorączka neutropeniczna, neutropenia, leukopenia, anemia, zaburzenia układu immunologicznego (reakcja na wlew), zmniejszenie apetytu, bezsenność, neuropatia obwodowa, bóle głowy, zaburzenia smaku, obwodowa neutropenia czuciowa, zawroty głowy, parestezje, zwiększone łzawienie oczu, uderzenia gorąca, kaszel, krwawienie z nosa, duszność, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, łysienie, wysypka, choroby paznokci, świąd, suchość skóry, ból mięśni, stawów, kończyn, zapalenie śluzówki, obrzęki obwodowe, gorączka, zmęczenie, astenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Perjeta został zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem m.in. w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy.

Zgodnie z raportem EMA, uważa się, że stosunek między korzyściami a ryzykiem wynikającym ze stosowania pertuzumabu w zarejestrowanym wskazaniu został uznany za korzystny.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność przedstawionych wyników wpływa fakt, iż w kryteriach wyłączenia do badania APHINITY wskazano: wcześniejsze leczenie anty-HER2 lub biologiczna terapia przeciwnowotworowa lub immunoterapia, co oznacza, że omawiana populacja nie kwalifikowałaby się do badania, gdyż zgodnie z pismem MZ, jest ona zakwalifikowana do programu lekowego B.9 Leczenie raka piersi (ICD-10 C50): „Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem” i po zabiegu operacyjnym kontynuuje leczenie trastuzumabem. W związku z tym, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa pertuzumabu przedstawione w badaniu APHINITY mogą nie odzwierciedlać wyników uzyskanych w populacji zgodnej ze zleceniem.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników wpływa fakt, iż nie podawano szczegółowych wyników dotyczących jakości życia (oceniane przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30).

Efektywność technologii alternatywnych

Ze względu na fakt, iż nie zidentyfikowano technologii możliwych do zastosowania, za komparator należy uznać najlepsze leczenie wspomagające (BSC – ang. *Best supportive care*).

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszty terapii pertuzumabem 1 pacjenta przedstawiono w trzech wariantach:

- korzystając z danych ze zlecenia MZ koszt 4 cykli leczenia (4 podań w ciągu 12 tygodni) wynosi [REDACTED] PLN netto;

- uwzględniając cenę pertuzumabu z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27.12.2018 r. (aktualnego na dzień ukończenia niniejszego opracowania) koszt 4 cykli leczenia wyniósł 57 834,00 PLN brutto;
- uwzględniając koszt pertuzumabu na podstawie komunikatu NFZ DGL koszt 4 cykli leczenia wyniósł on 46 334,35 PLN brutto

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

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Perjeta (pertuzumab) we wnioskowanym wskazaniu w populacji docelowej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 8 wytycznych klinicznych odnoszące się do leczenia raka piersi:

- International Expert Consensus (IEC) 2015;
- Cancer Care Ontario (CCO) 2014;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018
- European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) 2012;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2018.

W większości odnalezionych wytycznych (jedynie w najnowszych wytycznych europejskich nie odniesiono się do sposobów adjuwantowego leczenia pacjentów po przebytych zabiegach operacyjnych) wskazano, że w ramach adjuwantowej terapii stosuje się chemioterapię, u pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi dodatkowo terapię anti-HER2, a u pacjentów z rakiem hormonozależnym należy dodatkowo zastosować hormonoterapię. Jako terapię anti-HER2 wymieniano:

- trastuzumab (PTOK 2018, ESMO 2015, EUSOMA 2012, ASCO 2018, NCCN 2018, CCO 2014), stosowany przez rok (PTOK 2018, EUSOMA 2012, ASCO 2018);

Według polskich wytycznych PTOK 2018 zalecany jest on u pacjentów z przerzutami, natomiast wg wytycznych EUSOMA 2012 i ASCO 2018 jest wskazany u pacjentów z przerzutami do węzłów lub z rakiem piersi z wysokim ryzykiem wznowy bez przerzutów do węzłów.

- terapię skojarzoną trastuzumabem i pertuzumabem (ASCO 2018, NCCN 2018) stosowaną przez rok: u pacjentów we wczesnych stadiach raka piersi (ASCO 2018). W wytycznych ASCO 2018 wskazano na szczególną korzyść tej terapii u pacjentów z cechą HER2+ i zajęciem węzła, u pacjentów bez zajęcia węzła obserwowana korzyść jest nieistotna klinicznie. Również zgodnie z wytycznymi NCCN 2018 terapia skojarzona trastuzumabem i pertuzumabem zalecana jest u pacjentów z przerzutami do węzłów.

W wytycznych IEC 2015 nie zalecono dodawania pertuzumabu do terapii HER2 trastuzumabem w ramach kooperacyjnej terapii adjuwantowej ze względu na oczekiwanie na wyniki badania APHINITY.

- paklitaksel (PTOK 2018, IEC 2015): tylko u pacjentów z grupy najniższego ryzyka;
- neratynib (ASCO 2018, NCCN 2018): wg ASCO 2018 zalecany jako rozszerzona terapia adjuwantowa u pacjentów we wczesnym stadium raka piersi, zwłaszcza z hormonozależnym rakiem piersi i zajęciem węzła, neratynib może być stosowany w ciągu roku po zakończeniu

przyjmowania trastuzumabu. Wskazano też, iż nie ma danych odnoszących się do osiągnięcia dodatkowych korzyści ze stosowania neratynibu u pacjentów, którzy stosowali pertuzumab w ramach terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej. Natomiast wg NCCN 2018 można rozważyć rozszerzenie terapii adjuwantowej trastuzumabem o neratynib u pacjentów z rakiem piersi hormonozależnym z cechą HER2+, z zajęciem węzłów i wysokim ryzykiem wznowy.

Natomiast, zgodnie z polskimi wytycznymi w leczeniu okołooperacyjnym nie ma uzasadnienia dla stosowania terapii skojarzonej trastuzumabu z pertuzumabem lub neratynibem.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.01.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6262.2018.1.SK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 53/2019 z dnia 25 lutego 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy oraz raportu nr OT.422.10.2019 Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych