

Analiza Ekonomiczna

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 31 marca 2026 r.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów	6
Streszczenie	9
ANALIZA EKONOMICZNA	14
1 Cel analizy	15
2 Problem decyzyjny	15
2.1 Populacja	16
2.2 Oceniane interwencje	18
2.3 Komparatory	21
2.4 Efekty zdrowotne	23
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Perjeta i produktu leczniczego Phesgo oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	24
3 Metodyka analizy ekonomicznej	30
3.1 Strategia analityczna	30
3.2 Technika analityczna	31
3.1 Perspektywa analizy	33
3.2 Horyzont czasowy	33
3.3 Długość cyklu modelu	34
3.4 Dyskontowanie	34
3.5 Struktura modelu ekonomicznego	34
3.6 Parametry kliniczne modelu	37
3.6.1 Charakterystyka populacji docelowej	38
3.6.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS)	38
3.6.3 Modelowanie nawrotów choroby oraz ścieżki pacjenta po ich wystąpieniu	42
3.6.3.1 Wczesne nawroty choroby	44
3.6.3.2 Wznovy nieprzerzutowe (lokoregionalne bądź rak w drugiej piersi)	46
3.6.3.3 Późne wznovy uogólnione	47
3.6.3.4 Podsumowanie modelowania ścieżek leczenia pacjentek po wystąpieniu nawrotów choroby 50	
3.6.4 Czas przeżycia całkowitego (OS)	51
3.6.5 Zdarzenia niepożądane	53

3.6.6	Czas trwania leczenia (TToT)	54
3.7	Użyteczności stanów zdrowia	55
3.7.1	Przegląd systematyczny użyteczności	56
3.7.1.1	Cel.....	56
3.7.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych	56
3.7.1.3	Wyniki przeglądu systematycznego	58
3.7.2	Użyteczności przyjęte w modelu	61
3.8	Analiza kosztów	63
3.8.1	Koszty ocenianych interwencji, w fazie leczenia (neo)adjuwantowego	65
3.8.1.1	Koszty leków biologicznych.....	65
3.8.1.2	Koszty chemioterapii	70
3.8.2	Koszty podania leków	71
3.8.3	Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii	73
3.8.4	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	74
3.8.5	Koszty monitorowania w stanie wolnym od choroby	76
3.8.6	Koszty leczenia po wystąpieniu wznowy raka piersi.....	77
3.8.7	Koszty opieki końca życia	81
4	Walidacja modelu.....	87
4.1	Walidacja wewnętrzna modelu	87
4.2	Walidacja konwergencji.....	88
4.3	Walidacja zewnętrzna.....	88
5	Zestawienie parametrów modelu	93
5.1	Analiza podstawowa	93
5.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	96
5.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	99
6	Wyniki analizy podstawowej	101
6.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	101
6.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności.....	104
6.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	104
6.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	105
6.3	Wyniki analizy progowej	106
7	Wyniki analizy wrażliwości	107
7.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	107

7.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	108
7.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	118
7.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	126
7.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	126
7.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	130
8	Ograniczenia analizy	134
9	Dyskusja.....	137
10	Wnioski końcowe	142
11	Załączniki.....	144
11.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	144
11.2	Tablice trwania życia	145
11.3	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	147
11.3.1	Metodyka	147
11.3.1.1	Cel.....	147
11.3.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	147
11.3.1.3	Wyszukiwanie danych źródłowych	147
11.3.1.4	Źródła danych wtórnych	148
11.3.2	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	149
11.3.3	Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA	151
	Spis Tabel	155
	Spis Wykresów	158
	Piśmiennictwo.....	159

Wykaz skrótów

AC	schemat chemioterapii: doksorubicyna i cyklofosfamid
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. Adverse Events)
AIC	kryterium informacyjne Akaike (z ang. Akaike Information Criterion)
AKL	analiza kliniczna
AOS	katalog Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej.
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
bd.	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet (z ang. Budget Impact Analysis)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (z ang. Bayesian Information Criterion)
BSA	średnia powierzchnia ciała (z ang. <i>body surface area</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDA-AMC	Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii w Ochronie Zdrowia (CADTH) / Kanadyjska Agencja ds. Leków (AMC)
CEA	analiza kosztowej efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z ang. Cost-effectiveness Acceptability Curve)
CEM	model ekonomiczny kosztowej efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. Confidence Interval)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztowej użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową (z ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
DFS	czas przeżycia wolnego od choroby (DFS, ang. disease-free survival),
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOC	docetaksel
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
EAN	Europejski Kod Towarowy (z ang. <i>European Article Number</i>)

EC	schemat chemioterapii: epirubicyna i cyklofosfamid
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EGP	Panel Doradczy ds. Wytycznych Ekonomicznych (z ang. <i>Economic Guidance Panel</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ERG	grupa ds. przeglądu dowodów naukowych (z ang. <i>Evidence Review Group</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (z ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FAC	schemat chemioterapii: 5-fluorouracyl, doksorubicyna i cyklofosfamid
FEC	schemat chemioterapii: 5-fluorouracyl, epirubicyna i cyklofosfamid
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (z ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HER-2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (z ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i>)
iDFS	czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS, ang. <i>invasive disease-free survival</i>),
IHC	badanie immunohistochemiczne
ISH	badanie hybrydyzacji in situ (z ang. <i>In Situ Hybridization</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentek
KM	krzywa Kaplana-Meiera
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lap+Kap	lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
LY	lata życia
LYG	zyskane lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	Narodowe Centrum Oceny Farmakologiczno-Ekonomicznej (z ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

OS	czas przeżycia całkowitego (z ang. Overall Survival)
PAS	<i>Patient Access Scheme</i>
PBAC	Komitet Doradczy ds. Świadczeń Farmaceutycznych (z ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
pCR	całkowita odpowiedź patologiczna w materiale pooperacyjnym
PDD	najczęściej stosowana dobową dawkę leku (z ang. prescribed daily dose)
PERT+TRAS	schemat leczenia produktem Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią (jeśli nie była stosowana przed operacją)
PERT+TRAS+DOC	schemat leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem
PFS	czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. Progression-Free Survival)
PHE	schemat leczenia produktem Phesgo w skojarzeniu z chemioterapią (jeśli nie była stosowana przed operacją)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPP	perspektywa płatnika publicznego
PROs	punkty końcowe oceniane przez pacjenta (z ang. Patient-Reported Outcomes)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. Probabilistic Sensitivity Analysis)
PTAC	Komitet Doradczy ds. Oceny Technologii Farmaceutycznych (z ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. Quality Adjusted Life Years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. Randomized Controlled Trial)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. Risk Sharing Scheme)
RWD	<i>Real-World Data</i>
SD	odchylenie standardowe (z ang. Standard Deviation)
SE	błąd standardowy (z ang. Standard Error)
SMC	Szkockie Konsorcjum ds. Leków (z ang. Scottish Medicines Consortium)
TRAS	schemat leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (jeśli nie była stosowana przed operacją)
TToT	czas pozostawania na leczeniu (z ang. Time to off treatment)
UR NFZ	Uchwała Rady NFZ
VBA	język programowania <i>Visual Basic for Application</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. World Health Organization)
WTP	gotowość do zapłaty (z ang. willingness to pay)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem oraz produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab + trastuzumab w postaci do wstrzyknięć podskórnych) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium, z wysokim ryzykiem wznowy.

Analiza została wykonana na zlecenie Roche Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Perjeta (pertuzumab), 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,
- Phesgo (pertuzumab + trastuzumab w dawkach 600 mg/600 mg, roztwór do wstrzykiwań oraz w dawkach 1200 mg/600 mg, roztwór do wstrzykiwań),

w ramach proponowanego programu lekowego B.9.FM: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD *Perjeta Phesgo 2026*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową (P) analizy stanowiły dorosłe pacjentki z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium, o wysokim ryzyku wznowy, po przeprowadzonym leczeniu chirurgicznym o założeniu radykalnym.

Oceniane interwencje (I) stanowią: terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (produkt Perjeta + trastuzumab S.C./I.V., podawane niezależnie) i chemioterapią, jeśli nie była ona stosowana przed operacją (schemat PERT+TRAS) oraz terapia w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego (produkt Phesgo) z chemioterapią, jeśli nie była ona stosowana przed operacją (schemat PHE).

Jako komparator (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto leczenie z wykorzystaniem trastuzumabu, stanowiące obecną praktykę kliniczną refundowaną w ramach istniejącego programu lekowego B.9.FM (MZ 17/03/2026).

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) zgodne z rozważanym problemem zdrowotnym: czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, czas przeżycia całkowitego oraz częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Zgodnie z wynikami badania rejestracyjnego dla leku Phesgo (badanie RCT III fazy *FeDe-riCa, Tan 2021, Jackisch 2024*), skuteczność stosowania pertuzumabu (produkt Perjeta) z trastuzumabem w formie dożylniej oraz

pertuzumabu z trastuzumabem stosowanych jako produkt złożony, podawany w formie podskórnej (produkt Phesgo) była nieróżniąca.

Równocześnie, wyniki oceny ryzyka zdarzeń niepożądanych, przeprowadzonej zarówno w okresie leczenia neoadjuwantowego (badanie *FeDe-riCa*), jak i leczenia adjuwantowego (badania *Fe-Derica* i *PHranceSCa*), z uwzględnieniem oceny długoterminowej, spójnie wskazały na zbliżony profil bezpieczeństwa porównywanych postaci terapii, z wyjątkiem ryzyka zdarzeń bezpośrednio związanych z drogą podania. Wszystkie reakcje związane z podaniem SC odnotowane w badaniu *PHranceSCa* wystąpiły w stopniach 1 lub 2, były nieciężkie i wszystkie ustępowały lub ustąpiły, a żadna nie była przyczyną wycofania z badania ani przerwania leczenia (AKL *Perjeta Phesgo* 2026).

Ze względu na powyższe, kluczowe dane dla obu wnioskowanych interwencji (PERT+TRAS oraz PHE), przyjęte w modelu ekonomicznym, tj. skuteczność kliniczna, bezpieczeństwo oraz zużycie pertuzumabu i trastuzumabu, jak również użyteczności stanów zdrowia, pochodziły z badania rejestracyjnego RCT III fazy *APHINITY* dla leku Perjeta (subpopulacja pacjentek z zajętymi węzłami chłonnymi) włączonego do analizy efektywności klinicznej produktów Perjeta oraz Phesgo (AKL *Perjeta Phesgo* 2026).

Wykorzystany model miał strukturę modelu Markowa, z wyróżnionymi stanami zdrowotnymi zarówno we wczesnej fazie choroby, jak i zaawansowanej (po wystąpieniu wznowy). W modelu w każdym cyklu, zadana proporcja kohorty pacjentek przechodziła pomiędzy zidentyfikowanymi stanami, przy czym prawdopodobieństwa przejścia były stałe w czasie i zależały jedynie od zdefiniowanych *a priori* zależności oraz średniego wieku kohorty.

W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 49 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) a także z perspektywy wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na znikomy udział świadczeniobiorców w łącznym koszcie leczenia, w szczególności brak współpłacenia chorych za oceniane interwencje, perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców jest w niniejszej analizie tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia wznowy raka piersi oraz koszty opieki terminalnej.

Cenę produktu leczniczego Perjeta oraz Phesgo ustalono zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy. Analizę wykonano równolegle w dwóch wariantach – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz z uwzględnieniem RSS, [REDACTED]

[REDACTED]. W analizie wrażliwości uwzględniono również [REDACTED]

■ (por. Wnioskowane warunki objęcia refundacją, Rozdział 2.5 oraz Analiza wrażliwości, Rozdział 5.2).

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości (AW): deterministyczną (scenariuszową) i probabilistyczną (PSA).

Celem porównania wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania pertuzumabu we wskazaniu leczeniu adjuwantowym raka piersi.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wynosi:

- ■ zł/QALY w przypadku zastosowania **leku Phesgo** zamiast trastuzumabu w adjuwantowej terapii raka piersi.

- ■ zł/QALY w przypadku zastosowania **leku Perjeta** w skojarzeniu z trastuzumabem zamiast trastuzumabu w adjuwantowej terapii raka piersi,

Inkrementalny efekt zdrowotny netto terapii **lekiem Phesgo** wynosi 0,52 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości ■ w przeliczeniu na jedną pacjentkę.

Inkrementalny efekt zdrowotny netto terapii **lekiem Perjeta** w skojarzeniu z trastuzumabem wynosi 0,52 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości ■ w przeliczeniu na jedną pacjentkę.

Analiza bez uwzględnienia RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania terapii PERT+TRAS oraz terapii PHE w wariancie nieuwzględniającym zaproponowanym instrument dzielenia ryzyka wyniósł odpowiednio: 268 163 zł/QALY oraz 376 332 zł/QALY.

Inkrementalny efekt zdrowotny netto stosowania wnioskowanych interwencji wynosi 0,52 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości odpowiednio: 140 tys. zł (terapia PERT+TRAS) i 196 tys. zł (terapia PHE) w przeliczeniu na jedną pacjentkę.

Analiza wrażliwości

Modyfikacja parametrów w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości doprowadziła w większości wariantów do zmian wartości wskaźnika ICUR w tolerowalnym zakresie +/- 10% wartości z analizy podstawowej.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości, parametry o większym wpływie na wyniki w porównaniu terapii **PERT+TRAS vs. TRAS** [zmiany ICUR

podano względem analizy podstawowej, w wariancie z uwzględnieniem RSS] to:

- brak uwzględnienia stóp dyskontowania: spadek ICUR o 54%,
- alternatywne modelowanie krzywej iDFS poprzez HR z badania PEONY: spadek ICUR o 54% lub poprzez model parametryczny Gompertza: wzrost ICUR o 7%, oraz
- naliczanie u wszystkich pacjentek pełnego leczenia adjuwantowego (18 cykli, zakładając brak stosowania neoadjuwantu anty-HER2): wzrost ICUR o 18%.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości, parametry o większym wpływie na wyniki w porównaniu terapii **PHE vs. TRAS** [zmiany ICUR podano względem analizy podstawowej, w wariancie z uwzględnieniem RSS] to:

- erozja ceny Phesgo [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] spadek ICUR odpowiednio o 67% i 18%,
- brak uwzględnienia stóp dyskontowania: spadek ICUR o 56%,
- alternatywne modelowanie krzywej iDFS poprzez HR z badania PEONY: spadek ICUR o 52% lub poprzez model parametryczny Gompertza: wzrost ICUR o 7%, oraz
- naliczanie u wszystkich pacjentek pełnego leczenia adjuwantowego (18 cykli, zakładając brak stosowania neoadjuwantu anty-HER2): wzrost ICUR o 20%.

W pozostałych wariantach zmiana wartości ICUR nie przekroczyła 10%. Zarówno dla produktu Perjeta, jak i dla produktu Phesgo, w

żadnym z rozpatrywanych scenariuszy w wariancie z uwzględnieniem RSS nie odnotowano zmiany wnioskowania.

Analiza wrażliwości wykazała względną stabilność uzyskanych wyników, choć należy mieć na uwadze niepewność oszacowania związaną z wystąpieniem erozji cen produktu Phesgo, modelowaniem iDFS oraz odsetkiem pacjentek poddanych uprzednio terapii neoadjuwantowej anty-HER2 (co wpływa na długość terapii adjuwantowej).

Punktowe oszacowania ICUR w probabilistycznej analizie wrażliwości były bardzo zbliżone do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej, jednak rozkład wyników analizy probabilistycznej wskazuje na względnie dużą niepewność oszacowania inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianych interwencji.

W wariancie z uwzględnieniem RSS zastosowanie produktu leczniczego Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem (terapia PERT+TRAS) jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [REDACTED] natomiast zastosowanie produktu leczniczego Phesgo (terapia PHE) jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [REDACTED] (przy przyjęciu ustawowego progu opłacalności kosztowej).

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że pertuzumab stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym u dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi jest interwencją bardziej skuteczną i bardziej kosztowną od monoterapii trastuzumabem.

W przypadku produktu Perjeta (pertuzumab podawany dożylnie) z trastuzumabem, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wariacie z uwzględnieniem RSS wynosi [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego.

W przypadku produktu Phesgo (pertuzumab z trastuzumabem, podawane w formie podskórnej), koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wariacie z uwzględnieniem RSS wynosi [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego.

Uzyskane wartości ICUR dla wnioskowanych interwencji znajdują się odpowiednio o [REDAKTOWANE] (terapia PERT+TRAS) oraz o [REDAKTOWANE] (terapia PHE) poniżej ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych, ustalonego na poziomie 244 821 zł/QALY.

Zastosowanie leczenia z udziałem wnioskowanych interwencji (produkt Perjeta lub Phesgo) prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 0,52 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości:

- w przypadku terapii PERT+TRAS: średnio [REDAKTOWANE] (w wariacie z RSS) na jedną pacjentkę w horyzoncie dożywotnim,
- w przypadku terapii PHE: średnio [REDAKTOWANE] na jedną pacjentkę w horyzoncie dożywotnim.

Analiza wrażliwości wykazała względną stabilność uzyskanych wyników, choć należy mieć na uwadze niepewność oszacowania związaną z erozją cen produktu Phesgo, modelowaniem krzywych iDFS oraz odsetkiem pacjentek poddanych uprzednio terapii neoadjuwantowej (co wpływa na długość terapii adjuwantowej).

W kontekście potrzeb klinicznych należy stwierdzić, że wciąż znaczący odsetek chorych z wczesnym rakiem piersi (ok. 30%) doświadcza nawrotu choroby. Niezaspokojoną potrzebę we wnioskowanym wskazaniu stanowią szczególnie pacjentki z wyjściowo powiększonymi i zajętymi węzłami chłonnymi (cN+, co stanowi czynnik wysokiego ryzyka wznowy). Kolejną grupę stanowią pacjentki u których zajęcie węzłów chłonnych nie jest wykrywane na etapie przedoperacyjnej oceny klinicznej i radiologicznej – często kwalifikowane są do leczenia chirurgicznego z pominięciem systemowego leczenia neoadjuwantowego. Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi praktyki klinicznej, ta grupa pacjentek bezwzględnie wymaga wdrożenia podwójnej blokady HER2 w leczeniu adjuwantowym. Co więcej, w przypadku chorych kwalifikujących się na leczenie neoadjuwantowe pertuzumabem, ograniczenie podwójnej blokady HER2 wyłącznie do krótkotrwałego leczenia neoadjuwantowego (od 3 do 6 cykli) jest strategią niewystarczającą (APD Perjeta Phesgo 2026).

Udostępnienie zintensyfikowanej terapii skojarzonej pertuzumabu z trastuzumabem na wczesnym etapie choroby będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych z wysokim ryzykiem wznowy.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem oraz produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab + trastuzumab w postaci do wstrzyknięć podskórnych) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy.

Przedmiotem analizowanego wniosku refundacyjnego są terapie:

- produktem leczniczym Perjeta (pertuzumab w dawce 420 mg, podawanym w formie dożylniej) stosowanym w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, jeśli nie była ona stosowana przed operacją, oraz
- produktem leczniczym Phesgo (pertuzumab + trastuzumab w dawkach 600 mg/600 mg lub 1200 mg/600 mg, podawanym w formie podskórnej) i chemioterapią, jeśli nie była ona stosowana przed operacją.

Analiza została wykonana na zlecenie Roche Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab), 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji oraz dla produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab + trastuzumab w dawkach 600 mg/600 mg, roztwór do wstrzykiwań oraz pertuzumab + trastuzumab w dawkach 1200 mg/600 mg, roztwór do wstrzykiwań), zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego B.9.FM: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (por. *APD Perjeta Phesgo 2026*).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Perjeta Phesgo 2026*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Perjeta oraz o finansowanie produktu leczniczego Phesgo ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią chore na HER2-dodatniego raka piersi, u których zostało przeprowadzone leczenie chirurgiczne, i u których występuje wysokie ryzyko wznowy.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia pertuzumabem stosowanym w skojarzeniu z trastuzumabem lub leczenia produktem leczniczym Phesgo w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” przedstawiono w projekcie opisu programu (APD Perjeta Phesgo 2026). Główne kryteria kwalifikowania pacjentek do programu obejmują:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

Poprzez przyjęte w programie lekowym kryteria kwalifikacji chorych, populacja docelowa dla leku Perjeta oraz leku Phesgo jest zawężona w stosunku do populacji rejestracyjnej. Pierwsze zawężenie dotyczy występowania przerzutów do węzła/węzłów chłonnych. Jednocześnie, kryterium to odzwierciedla w znacznej mierze wskazanie rejestracyjne, dotyczące wysokiego ryzyka wznowy, biorąc pod uwagę, że występowanie przerzutów do węzłów chłonnych stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia nawrotu choroby (por. Wu 2013 oraz APD Perjeta Phesgo 2026). Według wytycznych klinicznych (ESMO 2024, NCCN 2024, St. Gallen 2025) zajęcie węzłów chłonnych (N+) stanowi wystarczające kryterium stanowiące podstawę do stwierdzenia występowania nowotworu wysokiego ryzyka.

Kolejnym zawężeniem populacji docelowej jest także kryterium uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej w materiale pooperacyjnym (pCR). Należy przy tym podkreślić, że zastosowanie powyższego kryterium wynika zapisów obowiązującego programu lekowego (MZ 17/03/2026) oraz z wytycznych klinicznych, gdzie wyraźnie różnicuje się ścieżki leczenia chorych po terapii neoadjuwantowej uzyskujących pCR, gdzie rekomenduje się terapię pertuzumabem z trastuzumabem, natomiast w przypadku wystąpienia choroby resztkowej (brak pCR) trastuzumab emtanzyna stanowi terapię z wyboru (ESMO 2024).

Populacja docelowa analizy odpowiada w znacznej mierze subpopulacji pacjentek z zajętymi węzłami chłonnymi (*Node Positive*) włączonej do badania *APHINITY*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym (główna publikacja z badania: von Minckwitz 2017, uzasadnienie doboru źródła danych klinicznych – por. Oceniane interwencje, Rozdział 2.2). Głównymi różnicami pomiędzy kryteriami włączenia do badania *APHINITY* a zapisami programu lekowego jest możliwość kwalifikowania do programu pacjentek włączanych uprzednio na terapię neoadjuwantową, które były wykluczane z badania RCT zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (populacja *APHINITY* obejmowała pacjentki bez uprzedniej terapii neoadjuwantowej).

Podgrupa *Node Positive* badania *APHINITY* pokrywa się jednak w znacznym stopniu z populacją docelową określoną poprzez kryteria włączenia do programu lekowego, dlatego w analizie zdecydowano się wykorzystać dane tej subpopulacji w kontekście modelowania efektywności klinicznej pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem.

2.2 Oceniane interwencje

Ocenianymi interwencjami we wnioskowanym wskazaniu, w leczeniu adjuwantowym HER2-dodatniego raka piersi są:

- terapia celowana pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (produkt Perjeta + trastuzumab S.C./IV, podawane niezależnie) i chemioterapią, jeśli nie była ona stosowana przed operacją (schemat **PERT+TRAS**),
- terapia celowana w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego (produkt Phesgo) z chemioterapią, jeśli nie była ona stosowana przed operacją (schemat **PHE**).

Badanie kliniczne RCT III fazy *FeDeriCa* (Tan 2021, Jackisch 2024), stanowiące badanie rejestracyjne dla produktu Phesgo, obejmowało porównanie skuteczności i bezpieczeństwa: (1) schematu skojarzonego: pertuzumab z trastuzumabem, stosowane w podaniu podskórnym (złożony produkt leczniczy) oraz (2) schematu skojarzonego: pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem we wlewie dożylnym (odrębne produkty lecznicze). Zgodnie z wynikami powyższego badania, według przyjętych punktów końcowych:

- wykazano, że **minimalne stężenie pertuzumabu** w podaniu podskórnym w surowicy krwi, w 7 cyklu leczenia obejmującego pełny schemat leczenia wczesnego raka piersi, **jest nie mniejsze** (*non-inferior*) niż stężenie pertuzumabu we wlewie dożylnym (główny punkt końcowy),
- **dla porównywanych interwencji:** złożony produkt leczniczy [pertuzumab + trastuzumab], stosowany w podaniu podskórnym pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem we wlewie dożylnym **nie wykazano istotnych statystycznie różnic w** odsetku pacjentek z całkowitą odpowiedzią patologiczną (**pCR**), definiowaną jako brak inwazyjnej choroby resztkowej w pobranej tkance piersi oraz w regionalnych węzłach chłonnych (ypT0 lub ypTis, ypN0).

W długoterminowej analizie skuteczności w badaniu *FeDeriCa*, przeprowadzonej po 3 latach od ukończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę (mediana okresu obserwacji powyżej 51 miesięcy), grupy leczone: (1) **złożonym produktem leczniczym do wstrzyknięć podskórnych** (pertuzumab z trastuzumabem) oraz (2) **odrębnymi produktami leczniczymi do wlewów dożylnych** (pertuzumab z trastuzumabem) były zbliżone pod względem przeżycia bez choroby inwazyjnej (IDFS, ocena wg dwóch definicji), przeżycia bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS, ocena wg dwóch definicji), czasu do wznowy odległej (DRFI), jak i przeżycia całkowitego (OS) (AKL Perjeta Phesgo 2026).

Wyniki oceny ryzyka zdarzeń niepożądanych, przeprowadzonej zarówno w okresie leczenia neoadjuwantowego (badanie *FeDeriCa*), jak i leczenia adjuwantowego (badania *FeDeriCa* i *PHranceSCa*), z uwzględnieniem oceny długoterminowej, spójnie wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa porównywanych postaci terapii, z wyjątkiem ryzyka zdarzeń bezpośrednio związanych z drogą podania. Na podstawie danych z badania *PHranceSCa* (leczenie adjuwantowe) potwierdzono istotne zwiększenie ryzyka reakcji związanych z podaniem w okresach leczenia złożonym produktem leczniczym do wstrzyknięć podskórnych (pertuzumab z trastuzumabem) względem cykli, w których stosowano odrębne produkty lecznicze do wlewów dożylnych (pertuzumab z trastuzumabem), w szczególności – miejscowych reakcji związanych z podaniem. Wszystkie reakcje związane z podaniem SC odnotowane w badaniu *PHranceSCa* wystąpiły w stopniach 1 lub 2, były nieciężkie i wszystkie ustępowały lub ustąpiły, a żadna nie była przyczyną wycofania z badania ani przerwania leczenia. Odnotowane zwiększenie częstości miejscowych reakcji związanych z podaniem (w przypadku postaci SC) nie wpływało ujemnie na jakość życia chorych (*AKL Perjeta Phesgo 2026*).

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania w analizie zdecydowano się przyjąć, że skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania obu wnioskowanych interwencji (produkt Perjeta z trastuzumabem oraz produkt Phesgo) są nieróżniące.

Z tego względu, w modelu ekonomicznym w modelowaniu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania obu wnioskowanych interwencji posługiwano się wynikami z badania rejestracyjnego *APHINITY*, dotyczącymi stosowania produktu Perjeta.

Czas leczenia a leczenie przedoperacyjne

Zgodnie z opisem proponowanego programu (por. *APD Perjeta Phesgo 2026*), całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu okołooperacyjnym (neoadjuwantowym i adjuwantowym) wynosi **maksymalnie 12 miesięcy lub 18 podań** co 3 tygodnie lub do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o przerwaniu leczenia. Ze względu na powyższe, **liczba cykli pertuzumabu i trastuzumabu w leczeniu adjuwantowym jest uzależniona od liczby cykli zastosowanej przed operacją** (tak, by całkowita długość leczenia okołooperacyjnego anty-HER2 wyniosła 1 rok lub max. 18 cykli).

W badaniu *APHINITY*, pacjentki włączane na leczenie nie stosowały wcześniej terapii przedoperacyjnej (neoadjuwantowej), stąd maksymalny czas leczenia pooperacyjnego anty-HER2 wynosił 1 rok (do 18

cykli). **W warunkach polskich, leczenie adjuwantowe** w ramach wnioskowanego programu lekowego **będzie stanowić u większości pacjentek** (67% - około 830 spośród 1200 chorych z populacji docelowej por. oszacowanie populacji docelowej, *BIA Perjeta Phesgo 2026*) **przedłużenie leczenia rozpoczętego przed operacją**, tj. kontynuację programu leczenia neoadjuwantowego anty-HER2 (zał. B.9.FM. MZ 17/03/2026). Średnią długość leczenia neoadjuwantowego anty-HER-2 przyjęto jako 4 cykle leczenia (zgodnie z *AWA Perjeta 2017, NICE TA569 Costing Template*).

Podsumowując powyższe, w analizie podstawowej przyjęto, że **67% pacjentek** otrzyma w warunkach polskich terapię adjuwantową o średniej długości **14 cykli** (ze względu na uprzednie leczenie neoadjuwantowe anty-HER2), natomiast pozostałe **33% chorych** będzie włączanych na pełne leczenie adjuwantowe (**18 cykli**, bez uprzedniej terapii neoadjuwantowej). Oprócz powyższych założeń wykorzystano krzywe TToT zgodnie z wynikami badania *APHINITY* (por. Czas trwania leczenia, Rozdział 3.6.6).

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz konserwatywny, uwzględniający **pełne koszty leczenia adjuwantowego** (18 cykli) **u 100% pacjentek**, uwzględniając jedynie krzywe czasu leczenia (por. Rozdział 5.2).

Chemioterapia a leczenie przedoperacyjne

W badaniu randomizowanym III fazy *APHINITY* (główna publikacja: *von Minckwitz 2017*), pacjentki włączane na leczenie otrzymywały chemioterapię razem z leczeniem adjuwantowym ze względu to, że nie stosowano u nich uprzednio terapii neoadjuwantowej. W ramach leczenia pooperacyjnego pertuzumab z trastuzumabem stosowano w skojarzeniu z chemioterapią w jednym z dwóch wybranych schematów:

- Schemat oparty na antracyklinach (78% pacjentek w badaniu *APHINITY*),
 - 3-4 cykle FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna i cyklofosfamid) lub FAC (5-fluorouracyl, doksorubicyna i cyklofosfamid), a następnie 3-4 cykle docetakselu lub 12 cykli paklitakselu podawanego raz na tydzień,
 - 4 cykle AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) lub EC (epirubicyna i cyklofosfamid), a następnie 3 lub 4 cykle docetakselu lub 12 cykli paklitakselu podawanego raz na tydzień,
 - Leczenie anty-HER2 (PERT+TRAS oraz TRAS) jest rozpoczynane po zakończeniu schematu chemioterapii zawierającego antracyklinę (doksorubicynę i epirubicynę), tj. równocześnie z monoterapią taksoidem,
- Schemat bez zastosowania antracyklin (22% pacjentek w badaniu *APHINITY*),

- 6 cykli docetakselu w skojarzeniu z karboplatiną,
- Leczenie anty-HER2 (PERT+TRAS oraz TRAS) jest rozpoczynane równocześnie z CTH.

Pacjentki w badaniu *APHINITY* nie były uprzednio leczone przedoperacyjnie, stąd odpowiednią chemioterapię (schemat oparty na antracyklinach lub schemat bez zastosowania antracyklin) podawano wszystkim pacjentom na początkowym etapie leczenia, w standardowych dawkach.

W leczeniu pooperacyjnym pertuzumabem z trastuzumabem **nie stosuje się chemioterapii, jeśli była ona podawana przed operacją**, tj. na etapie leczenia neoadjuwantowego, zgodnie z proponowanym programem lekowym (por. *APD Perjeta Phesgo 2026*).

Z tego względu w analizie podstawowej **naliczano koszty chemioterapii jedynie** w przypadku leczenia pacjentek, którzy **nie otrzymali wcześniej terapii neoadjuwantowej (33% chorych)** zgodnie z oszacowaniem *BIA Perjeta Phesgo 2026*).

Udziały chemioterapii stosowanej w *APHINITY* (zgodnie z opisem schematów, przedstawionym powyżej) wykorzystano w analizie ekonomicznej jako przybliżenie dla polskiej praktyki klinicznej. Jednocześnie założono, że spośród możliwych do zastosowania taksanów (docetaksel lub paklitaksel) w każdym ze schematów stosowany będzie docetaksel, ze względu na to, że udziały stosowania taksanów w *APHINITY* nie były znane.

Szczegóły dotyczące metodycznych założeń analizy przedstawiono w Rozdziale 3, natomiast szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Perjeta Phesgo 2026*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 24/10/2023*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Aktualnie **standardowym postępowaniem** stosowanym i refundowanym w Polsce w leczeniu pooperacyjnym chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy jest roczna **terapia trastuzumabem** – rozpoczynana, razem z chemioterapią po leczeniu operacyjnym (adjuwant) lub kontynuowana w monoterapii, po wcześniejszym, przedoperacyjnym leczeniu skojarzonym z chemioterapią (postneoadjuwant). W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją pertuzumabu we wnioskowanym wskazaniu, u pacjentek spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego aktualnie finansowania terapia adjuwantowa trastuzumabem z chemioterapią będzie mogła być zastępowana terapią złożoną z pertuzumabu, trastuzumabu i chemioterapii (u pacjentek, u których chemioterapia została podana przedoperacyjnie – terapia adjuwantowa trastuzumabem zostanie zastąpiona terapią trastuzumabem z pertuzumabem).

Kryteria kwalifikacji do leczenia pooperacyjnego trastuzumabem (w przypadku formy podskórnej – w ramach programu lekowego „B.9.FM, natomiast w przypadku formy dożylniej – w ramach katalogu chemioterapii; MZ 17/03/2026) są znacznie szersze niż kryteria włączania do wnioskowanego programu dla pertuzumabu, dlatego uprawnione jest założenie, że obecnie wszystkie pacjentki z populacji docelowej są kwalifikowane do leczenia adjuwantowego trastuzumabem. Trastuzumab (z chemioterapią) stanowił również komparator dla ocenianej interwencji w badaniu rejestracyjnym *APHINITY*.

Biorąc pod uwagę powyższe, w analizie ekonomicznej jako komparator przyjęto leczenie trastuzumabem (oznaczany skrótem TRAS). Szczegółowy opis komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Perjeta Phesgo 2026*).

Leczenie adjuwantowe w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie stanowić najczęściej przedłużenie leczenia anty-HER2 rozpoczętego przed operacją (szczegóły w Rozdziale 2.2), stąd w realnej praktyce klinicznej, w fazie leczenia pooperacyjnego zostanie podana odpowiednio mniejsza liczba cykli trastuzumabu (zależnie od liczby cykli zastosowanych na etapie leczenia neoadjuwantowego).

Podobnie jak w przypadku wnioskowanych interwencji, **koszty leczenia trastuzumabem naliczono przy założeniu, że 67% chorych otrzyma uprzednio terapię neoadjuwantową** anty-HER2 (zgodnie z *BIA Perjeta Phesgo 2026*), co oznacza, że terapia adjuwantowa będzie prowadzona u tych chorych średnio przez 14 cykli. Pełne leczenie adjuwantowe trastuzumabem (18 cykli TRAS oraz chemioterapia) naliczono u 33% chorych – analogicznie do sposobu naliczania kosztów wnioskowanych interwencji (Rozdział 2.2).

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- Czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS, ang. *invasive disease-free survival*), definiowany jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia miejscowej lub regionalnej wznowy inwazyjnego raka piersi w tej samej piersi co choroba pierwotna, wznowy odległej, inwazyjnego raka piersi w drugiej piersi lub zgonu z dowolnej przyczyny,
- Czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, ang. *overall survival*),
- Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej ocenianej interwencji oraz komparatora w zakresie redukcji ryzyka wznowy choroby lub zgonu (iDFS) pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy APHINITY (główna publikacja *von Minckwitz 2017*, najnowsze niepublikowane dane iDFS dla mediany okresu obserwacji 11,3 lat: *Roche 2026*), w którym porównano skuteczność kliniczną pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz standardową chemioterapią (PERT+TRAS) z trastuzumabem w skojarzeniu z standardową chemioterapią (TRAS).

W badaniu APHINITY wykazano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej w porównaniu terapii PERT+TRAS vs. TRAS zarówno w populacji ITT, jak i w rozpatrywanej podgrupie pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi. W podgrupie chorych z zajętymi węzłami chłonnymi, dla najdłuższego okresu obserwacji o medianie 11,3 lata HR wyniósł [REDACTED] (AKL *Perjeta Phesgo 2026*).

Również w kontekście przeżycia całkowitego, w medianie obserwacji wynoszącej 11,3 lata dla podgrupy pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi – ryzyko wystąpienia zgonu było znamienne, o [REDACTED] mniejsze podczas terapii PERT+TRAS vs TRAS, HR = [REDACTED]. Szczegółowe wyniki przedstawiono w analizie klinicznej wnioskowanych interwencji (AKL *Perjeta Phesgo 2026*).

Przeżycie całkowite w modelu zależało również od efektywności terapii wykorzystywanych w leczeniu pierwszej linii choroby zaawansowanej (terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem oraz terapii wyłącznie standardową chemioterapią). Dane dotyczące czasu przeżycia bez progresji oraz czasu przeżycia całkowitego po wystąpieniu wznowy uogólnionej (tj. w leczeniu

zaawansowanego raka piersi) pochodziły z badań *CLEOPATRA* (Swain 2015), *M77001* (Marty 2005) oraz (dla pacjentek z wczesną wznową) – z badania *EMILIA* (Verma 2012).

Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczano – dla każdej z ocenianych interwencji – efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (AOTMiT 2016).

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Perjeta i produktu leczniczego Phesgo oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkty lecznicze Perjeta (420 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) oraz Phesgo (1200 mg/600 mg, roztwór do wstrzykiwań lub 600 mg/600 mg, roztwór do wstrzykiwań) są obecnie finansowane w ramach świadczeń gwarantowanych ze środków publicznych w programie lekowym B.9.FM: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” w następujących wskazaniach (MZ 17/03/2026):

- w leczeniu przedoperacyjnym wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi,
- w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), w skojarzeniu z docetakselem w pierwszej linii leczenia.

Obecne warunki refundacji produktu Perjeta oraz produktu Phesgo zgodne z przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji leku Perjeta 420 mg oraz leku Phesgo 1200 mg/600 mg i Phesgo 600 mg/600 mg (program lekowy B.9.FM, MZ 17/03/2026).

Nazwa i zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Perjeta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg	05902768001006	9 583,92	10 158,96	10 158,96	bezpłatnie
Phesgo, roztwór do wstrzykiwań, 600 + 1200 mg	07613326036023	29 808,00	31 596,48	31 596,48	bezpłatnie
Phesgo, roztwór do wstrzykiwań, 600 + 600 mg	07613326036191	19 872,00	21 064,32	15 798,24	bezpłatnie

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania pertuzumabu ze środków publicznych o wskazanie w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy (por. proponowany program lekowy, *APD Perjeta Phesgo 2026*).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zawierają instrument dzielenia ryzyka, zgodnie z którym

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W lutym 2026 roku Europejski Komitet ds. Produktów Lekniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zatwierdził rekomendację dopuszczenia Poherdy (pertuzumab) - produktu biopodobnego do Perjeta - do stosowania w leczeniu raka piersi, otwierając tym samym drogę do uzyskania przez ten lek oficjalnego pozwolenia na wprowadzenie go na rynek (*EMA 2026*). Z tego względu w analizie wrażliwości uwzględniono **warianty zakładające erozję cen produktu Phesgo** [REDACTED]

[REDACTED] oraz **erozję ceny produktu Perjeta** [REDACTED]

Szczegóły dotyczące prognozowanych cen wnioskowanych interwencji w przypadku rozpoczęcia refundacji produktów biopodobnych do leku Perjeta przedstawiono w Rozdziale 3.8.1.1 (Tabela 15 oraz Tabela 16).

Poniżej przedstawiono proponowane zapisy dotyczące mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu Perjeta oraz Phesgo we wnioskowanym wskazaniu.

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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych



Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych Perjeta 420mg, Phesgo 1200mg/600mg oraz Phesgo 600mg/600mg podsumowano w poniżej (Tabela 2).

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta oraz Phesgo we wskazaniu leczenia pooperacyjnego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi.

Warunek refundacji	Perjeta 420 mg (opakowanie jednostkowe)	Phesgo, 1200 mg/600 mg (opakowanie jednostkowe)	Phesgo, 600 mg/600 mg (opakowanie jednostkowe)
Substancja czynna	pertuzumab	pertuzumab + trastuzumab	pertuzumab + trastuzumab
Dawka	420 mg	1200 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu	600 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	roztwór do wstrzykiwań	roztwór do wstrzykiwań
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka	1 fiolka a 15 ml	1 fiolka a 10 ml
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego		
Cena zbytu netto ¹⁾			
Urzędowa cena zbytu ²⁾			
Cena hurtowa ³⁾			
Cena hurtowa brutto ⁴⁾			
Grupa limitowa ⁵⁾	„1147.0, Pertuzumab”	„1147.0, Pertuzumab”	„1147.0, Pertuzumab”
Podstawa limitu w grupie			
Wysokość limitu finansowania			
Poziom odpłatności	bezpłatny	bezpłatny	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii wg CZN ⁶⁾			
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)			

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem (PERT+TRAS, PHE) oraz trastuzumabu (TRAS) (AKL *Perjeta Phesgo* 2026).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model sporządzony jest w arkuszu Microsoft Office Excel 365 z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

W procesie adaptacji do warunków polskich wprowadzono odpowiednie dane dotyczące następujących parametrów:

- Koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- Użyteczności (dodatkowo uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej),
- Skuteczność i bezpieczeństwo (uwzględniono wyniki analizy klinicznej),
- Dyskontowanie,
- Próg opłacalności.

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023).

3.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania

wnioskowanych technologii (lek Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem; PERT+TRAS; lek Phesgo, PHE) oraz technologii opcjonalnej (trastuzumab; TRAS), z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- Oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednej uśrednionej pacjentki, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentek, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania produktu leczniczego Perjeta, oraz cenę zbytu netto opakowania produktu leczniczego Perjeta dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 244 821 zł.

W rejestracyjnym badaniu RCT III fazy *APHINITY* przeprowadzono porównanie dwóch interwencji: pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz standardową chemioterapią i trastuzumabu w skojarzeniu ze standardową chemioterapią (w celu zaślepienia pacjentkom podawano placebo zamiast pertuzumabu w tym ramieniu), wykazując wyższą skuteczność ocenianej interwencji w ocenie istotnego klinicznie, pierwszorzędowego punktu końcowego – czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS; *von Minckwitz 2017*). Oznacza to, że w ramach badania RCT wykazano wyższość ocenianej interwencji nad refundowanym komparatorem (zob. Rozdział 2.3). Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których

mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023).

3.1 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023) oraz wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę przeprowadzono z **perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentek**, a także z **perspektywy wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych** (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentki w trakcie terapii raka piersi (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za oceniane interwencje, **perspektywa wspólna** płatnika publicznego i świadczeniobiorców **jest w niniejszej analizie tożsama z perspektywą płatnika publicznego**.

3.2 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ w przypadku rozważanej jednostki chorobowej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywny horyzont czasowy; ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentek na przestrzeni 49 lat od rozpoczęcia leczenia. Kohorta pacjentek uwzględniona w modelu rozpoczyna leczenie w wieku 51 lat, a więc na koniec przyjętego horyzontu czasowego średni wiek pacjentki w modelu wynosi 100 lat. Horyzont 49-letni wydaje się uzasadniony z tego względu, że u większości pacjentek po leczeniu adjuwantowym anty-HER2 nie następuje wznowa raka piersi, w związku z czym oczekiwane dalsze przeżycie wielu chorych nie różni się istotnie od populacji ogólnej.

3.3 Długość cyklu modelu

Modelowanie kosztów i efektów przeprowadzono w cyklach o długości jednego miesiąca (równego 1/12 roku). Biorąc pod uwagę tempo zmian klinicznych zachodzących u pacjentek, przyjęty cykl obliczeniowy uznano za wystarczający do uchwycenia zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami leczenia.

W modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że cykliczne koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku cyklu. W kalkulacji kosztów leczenia adjuwantowego nie uwzględniano korekty połowy cyklu, gdyż leczenie podawane jest w określonych dniach (1. dzień cyklu leczenia) a nie w dowolnym momencie cyklu.

3.4 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (AOTMiT 2016), tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

3.5 Struktura modelu ekonomicznego

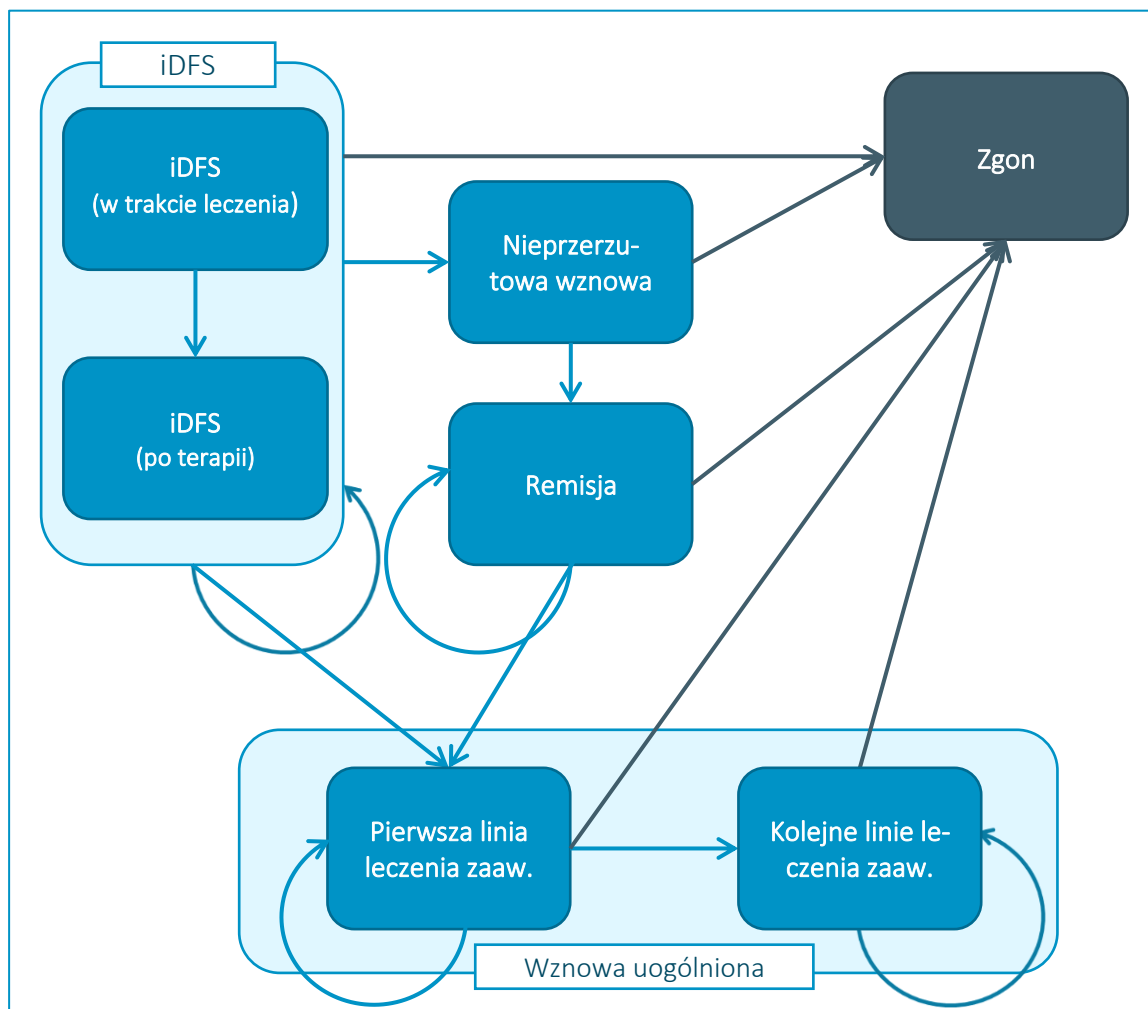
Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w skrócie kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Wykorzystany probabilistyczny model Markowa posiada sześć głównych stanów zdrowia, w których mogą znajdować się pacjentki:

- Stan wolny od choroby inwazyjnej (iDFS, z ang. *Invasive Disease-Free Survival*), w którym wyróżniono dwa podstany:
 - W trakcie leczenia adjuwantowego,
 - Po zakończeniu leczenia adjuwantowego,
- Nieprzerzutowa wznowa choroby (wznowa miejscowa lub regionalna, rak drugiej piersi),
- Stan remisji po nieprzerzutowej wznowie choroby,
- Pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej (przerzutowej),
- Kolejne linie leczenia choroby zaawansowanej (druga i kolejne linie),
- Zgon pacjenta.

Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Schemat graficzny modelu farmakoekonomicznego leczenia wczesnego raka piersi.



Proporcję kohorty pacjentek przebywającą w danym stanie modelu w kolejnych cyklach oraz możliwe zmiany pomiędzy stanami wyznaczono w następujący sposób:

- Wszystkie pacjentki w momencie rozpoczęcia modelowania znajdują się w stanie iDFS, w którym rozróżniono dwa podstany: pacjentki najpierw otrzymują terapię adjuwantową, po zakończeniu której przechodzą do kolejnego podstanu wewnątrz iDFS. Rozróżnienia pomiędzy tymi podstanami dokonano w celu uwzględnienia różnych wartości użyteczności w trakcie i po zakończeniu leczenia. W każdym cyklu modelu pacjentki mogą pozostać w stanie iDFS lub doświadczyć jednego z trzech zdarzeń: nieprzerzutowego nawrotu choroby, wznowy uogólnionej lub zgonu, w konsekwencji przechodząc do adekwatnego stanu zdrowia uwzględnionego w modelu.
- Stan nieprzerzutowego nawrotu choroby jest stanem przejściowym, w którym pacjentki znajdują się przez jeden rok (okres ten może być krótszy, jeżeli u pacjentki nastąpi zgon). W trakcie

przebywania w tym stanie założono, że u pacjentek zostanie zastosowane roczne leczenie; po tym czasie pacjentki automatycznie przechodzą do stanu remisji.

- W stanie remisji zakłada się, że pacjentki są bezobjawowe, w szczególności narażone są na ryzyko śmierci równe temu w stanie iDFS. Założono również, że w przypadku pacjentek w tym stanie kolejny nawrót będzie zakwalifikowany jako przerzutowy, zaś samo jego ryzyko jest wyższe niż w stanie iDFS.
- Wyróżniono również dwa stany związane z chorobą zaawansowaną; ze ścieżki leczenia wyodrębniono jako stan w modelu pierwszą linię leczenia zaawansowanego, po której, w momencie progresji choroby, pacjentki przechodzą do leczenia kolejnych linii, które zebrano razem w jeden stan zdrowotny w modelu. W stanie tym zarówno koszty, jak i efekty zdrowotne osiągane u pacjentek zależą od zastosowanych u pacjentek interwencji.
- Stan zgonu jest stanem absorbującym w modelu. Należy również zwrócić uwagę, że w modelu śmiertelność jest we wszystkich stanach korygowana w taki sposób, aby modelowane tempo zgonów było niższe lub równe od śmiertelności w populacji ogólnej (skorygowanej o wiek i płeć).

W modelu nie uwzględniono możliwości bezpośredniej progresji ze stanu nieprzerzutowego nawrotu choroby do leczenia pierwszej linii choroby zaawansowanej. Związane jest to z metodyką badania *APHINITY*, w którym przyjęto metodykę raportowania, według której pacjentki miały pierwotny nawrót przerzutowy, również jeżeli doświadczyły go w okresie do dwóch miesięcy od nawrotu nieprzerzutowego.

Szczegółowe omówienie parametrów modelu związanych ze skutecznością oraz prawdopodobieństwem przejść pomiędzy stanami modelu przedstawiono w Rozdziale 3.6.

3.6 Parametry kliniczne modelu

Koszty oraz efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- Czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS, ang. *Invasive Disease-Free Survival*),
- Czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, ang. *Overall Survival*).

W analizie klinicznej (*AKL Perjeta Phesgo 2026*), dane dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych technologii oparto na porównaniu bezpośrednim w ramach badania RCT III fazy *APHINITY* (*von Minckwitz 2017*).

3.6.1 Charakterystyka populacji docelowej

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania *APHINITY*, wykorzystano przy tym informację dotyczące całej populacji ITT. Charakterystyki wykorzystywane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 3. Charakterystyki pacjentek wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość
Średni wiek	■
Odsetek mężczyzn	■
Średnia masa ciała	■
Średni wzrost	■
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	■
Klirens kreatyniny	■

Źródło: Dane z poziomu pacjenta z badania *APHINITY*.

Wiek wyjściowy oraz struktura płci posłużyły do korekty użyteczności stanów zdrowia ze względu na wiek. Parametry masy i powierzchni ciała, jak również wartości klirensu kreatyniny wykorzystano pomocniczo do kalkulacji zużycia substancji czynnych (np. trastuzumabu, CTH w leczeniu wznów).

3.6.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS)

Czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej definiowano w badaniu *APHINITY* jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia miejscowej lub regionalnej wznowy inwazyjnego raka piersi w tej samej piersi co choroba pierwotna, wznowy odległej, inwazyjnego raka piersi w drugiej piersi lub zgonu z dowolnej przyczyny. iDFS stanowił jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych badania.

W modelowaniu wykorzystano najnowsze dane dotyczące przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS), gdzie mediana czasu obserwacji wyniosła 11,3 lat (dane niepublikowane, *Roche 2026*). W subpopulacji badania *APHINITY* uwzględnionej w analizie (N+, tj. pacjentki z zajętymi węzłami chłonnymi), zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego choroby inwazyjnej w ramieniu leczonych pertuzumabem; HR = ■ (*Roche 2026*).

Wartości iDFS w badaniu *APHINITY* oceniano metodami analizy przeżycia (estymator Kaplana-Meiera). Ze względu na dojrzałość uzyskanych danych (■) chorych leczonych terapią PERT+TRAS

i pozostających na obserwacji po 10 latach), w początkowym okresie modelowania w analizie wykorzystano przebieg krzywej KM (niepublikowane dane 10-letnie, Roche 2026).

Ze względu na brak dostępu do pierwotnych danych przeżycia (indywidualnych danych poszczególnych pacjentów – IPD) z podgrupy N+ badania *APHINITY*, wykorzystano niepublikowane, otrzymane od wnioskodawcy, wykresy estymatorów Kaplana-Meiera IDFS. Ekstrakcję danych z wykresu oraz rekonstrukcję indywidualnych danych pacjentów (tj. wygenerowanie pseudo-IPD) przeprowadzono z wykorzystaniem interaktywnej aplikacji opartej na dedykowanym pakiecie R „IPDfromKM”, dostępnej na stronie <https://www.trialdesign.org/one-page-shell.html#IPDfromKM> (szczegółowy opis metodyki w Liu 2021). Następnie, celem ekstrapolacji krzywych IDFS na całość horyzontu czasowego (49 lat), do wygenerowanych pseudo-IPD dopasowano szereg modeli parametrycznych przeżycia (wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny, log-normalny, uogólniony gamma, Gompertza), wykorzystując skrypt standardowego pakietu R „flexsurv”. Wyboru modelu parametrycznego spośród testowanych alternatyw dokonano w oparciu o formalne kryteria jakości dopasowania do danych – kryterium informacyjne Akaike (AIC) i bayesowskie (BIC), wizualną ocenę krzywych oraz wiarygodność długookresowych projekcji przeżycia. Modele dopasowano oddzielnie dla poszczególnych ramion leczenia, gdyż przeprowadzona przez autorów modelu globalnego analiza wykresów log-skumulowanego hazardu wskazuje na niespełnienie założenia proporcjonalnego hazardu dla IDFS. Krzywe dopasowano podgrupy pacjentek z zajętymi węzłami chłonnymi. Parametry testowanych modeli oraz wartości AIC i BIC dla poszczególnych ramion modelu przedstawiono w Tabeli 4 poniżej.

Tabela 4. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących IDFS w subpopulacji pacjentek z zajętymi węzłami chłonnymi (*Node Positive*).

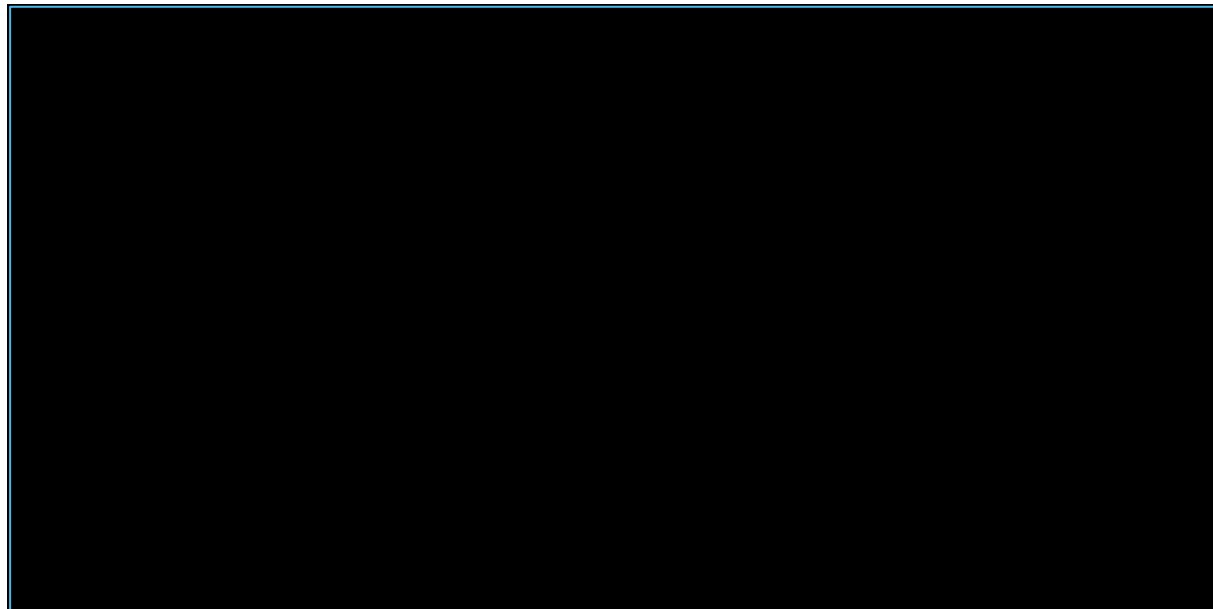
Model parametryczny	AIC	BIC
PERT+TRAS		
Wykładniczy	3279 (6)	3285 (6)
Weibulla	3265 (5)	3276 (5)
Log-normalny	3253 (2)	3264 (2)
Uogólniony gamma	3254 (3)	3270 (3)
Log-logistyczny	3262 (4)	3273 (4)
Gompertza	3247 (1)	3257 (1)

Model parametryczny	AIC	BIC
TRAS		
Wykładniczy	4197 (6)	4203 (6)
Weibulla	4191 (5)	4201 (5)
Log-normalny	4168 (3)	4179 (2)
Uogólniony gamma	4168 (2)	4184 (3)
Log-logistyczny	4184 (4)	4194 (4)
Gompertza	4162 (1)	4173 (1)

Najlepiej dopasowanym modelem na podstawie kryteriów AIC oraz BIC zarówno w przypadku ramienia PERT+TRAS jak i komparatora był model Gompertza. Jednocześnie, ze względu na uzyskanie nierealistycznych długookresowych prognoz wartości krzywych iDFS po około 30 latach (praktycznie zerowe ryzyko wznowy po 10 latach), **w analizie przyjęto drugi najlepiej dopasowany model, tj: log-normalny** zarówno dla terapii PERT+TRAS, jak i dla terapii TRAS.

Na kolejnym wykresie przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera iDFS z ekstrapolacją **log-normalną**.

Wykres 2. Krzywe przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS).



Krzywe uwzględniają korektę o śmiertelność w populacji ogólnej.

W analizie wrażliwości testowano ekstrapolację krzywej K-M z użyciem innych modeli parametrycznych o akceptowalnej jakości dopasowania do danych (por. Rozdział 5.2).

Standardową korektą dokonywaną w analizie przeżycia jest korekta o śmiertelność w populacji ogólnej, Korektę tę wprowadzono w oparciu o umieralność ogólną kobiet w Polsce (wg wieku) na podstawie najbardziej aktualnych tablic trwania życia GUS za 2024 r. (*GUS 2026*). Szczegółowe dane przedstawiono w Załączniku 11.2.

W analizie wrażliwości rozpatrywano dodatkową korektę krzywych iDFS, gdzie przyjęto założenie, że czas trwania efektu zdrowotnego leczenia pertuzumabem będzie się utrzymywał przez okres 10 lat od rozpoczęcia leczenia, po którym w modelu obie interwencje będą traktowane jako równorzędne. Podobne założenie przyjęto w analizie dla pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej i zostało ono pozytywnie ocenione przez brytyjską agencję *NICE* (*NICE TA424*). Jednocześnie, biorąc pod uwagę, że w obecnej analizie wykorzystano krzywe 10-letnie iDFS, nie było konieczne zastosowanie powyższej korekty. Wariant z jej uwzględnieniem zastosowano w analizie wrażliwości (por. Rozdział 5.2).

Podsumowując, proces modelowania czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej modelowano w następujący sposób:

- W pierwszych dziesięciu latach modelu krzywa iDFS modelowana jest przy pomocy krzywej Kaplana-Meiera, wyznaczonej bezpośrednio z danych z badania *APHINITY*,
- Od dziesiątego roku krzywa iDFS modelowana jest poprzez ekstrapolację log-normalną dla obu ramion badania (schemat TRAS oraz schemat PERT+TRAS),
- Przez cały okres modelowania odsetki iDFS korygowane są o śmiertelność w populacji ogólnej.

Ze względu na fakt, że badanie *APHINITY* – wykorzystane jako podstawowe źródło skuteczności w modelu – obejmowało wyłącznie pacjentki bez uprzedniego leczenia neoadjuwantowego, w analizie wrażliwości testowano scenariusz z założeniem względnej skuteczności PERT+TRAS (██████ dla PERT+TRAS vs TRAS w ocenie DFS w podgrupie cN+) z badania PEONY, drugiego z włączonych do analizy klinicznej podwójnie zaślepionych wieloośrodkowych badań RCT, w którym leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią stosowano w schemacie neoadjuwant-postneoadjuwant (szczegółowy opis badania przedstawiono w AKL). Z perspektywy oceny efektywności klinicznej wnioskowanego leczenia adjuwantowego względem aktualnej praktyki istotnym ograniczeniem wiarygodności zewnętrznej badania PEONY jest zbyt wczesny moment randomizacji – przed leczeniem neoadjuwantowym, wobec czego oszacowany w tym badaniu efekt terapii wynika z różnicy pomiędzy grupami badania zarówno w fazie leczenia przedoperacyjnego, jak i po operacji – co nie jest w pełni zgodne z analizowanym problemem decyzyjnym. Niemniej, wobec braku badania z randomizacją oceniającego pertuzumab

do trastuzumabu wyłącznie w fazie adjuwantu, u chorych po wcześniejszym, jednolitym leczeniu neo-adjuwantowym, wariant oparty na skuteczności PERT+TRAS z PEONY stanowi istotne uzupełnienie i wsparcie wniosków z analizy podstawowej, opartej na badaniu APHINITY.

3.6.3 Modelowanie nawrotów choroby oraz ścieżki pacjenta po ich wystąpieniu

W modelu uwzględniono podział pomiędzy nawroty odległe (przerzutowe) i pozostałe, opierając się na danych z badania APHINITY. W badaniu nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy ramionami w kwestii odsetków pacjentek doświadczających dany typ nawrotów, dlatego zdecydowano się wykorzystać dane łączne z obu ramion. Wyznaczone proporcje przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Ilość oraz podział zdarzeń iDFS w badaniu APHINITY (populacja z zajętymi węzłami: *node-positive*, analiza pierwotna, von Minckwitz 2017).

	Ramię PERT+TRAS	Ramię TRAS	Łącznie
Ilość zdarzeń iDFS			
Zgon bez uprzedniego nawrotu choroby			
Nawroty choroby			
w tym odległe			
w tym pozostałe ¹⁾			

¹⁾ Lokoregionalne bądź wznowa raka w drugiej piersi.

Uwaga: Pacjentki, którzy doświadczyli dodatkowych zdarzeń iDFS w okresie 61 dni od wystąpienia pierwszego zdarzenia byli raportowani w jednej kategorii według następującej hierarchii: [1] Nawrót odległy; [2] Nawrót lokoregionalny; [3] Nawrót przeciwstronny; [4] Zgon bez uprzedniego nawrotu choroby.

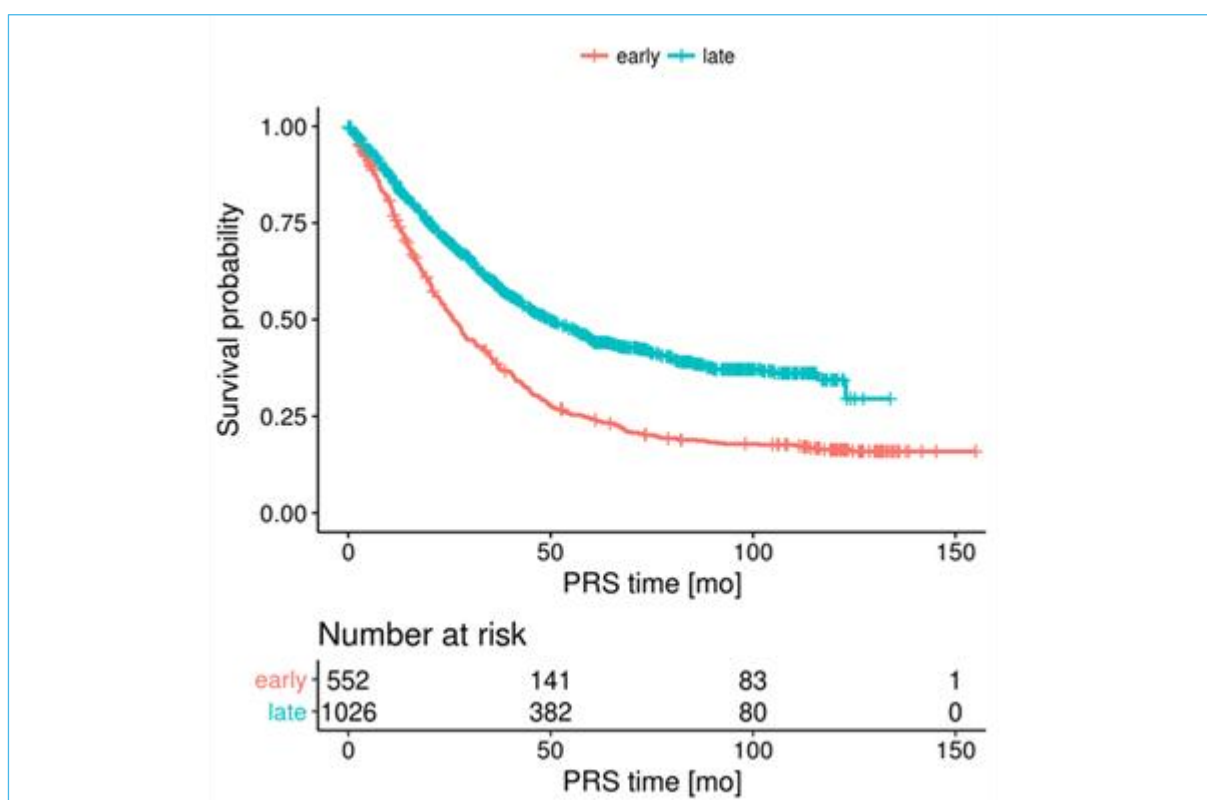
Ze względu na brak dostępności ww. rozkładu dla 10-letniego okresu obserwacji, w analizie wykorzystano odsetki występowania nawrotów regionalnych, nawrotów odległych oraz zgonów bez nawrotu choroby uzyskane w analizie pierwotnej badania APHINITY (4-letni okres obserwacji, data odcięcia: 19.12.2016 r.). W modelowanej subpopulacji pacjentek z zajętymi węzłami (*node-positive*), w 4-letnim okresie obserwacji, wznowy przerzutowe stanowiły 70,9% wszystkich zdarzeń iDFS oraz 81,1% wszystkich nawrotów.

W ramach walidacji zestawiono odsetek przerzutów odległych w populacji ITT, uzyskany w badaniu APHINITY (76,8%, dane nie pokazane w tabeli) z odsetkiem wyznaczonym w badaniu HERA, który wyniósł 75% (Jackisch 2015). Powyższe wartości były zbliżone, co wskazuje na zbieżność wyników badań APHINITY i HERA w populacji ITT.

Nawroty choroby w modelu skategoryzowano następnie na wznowy wczesne i późne, co było uzasadnione odmiennymi ścieżkami leczenia choroby zaawansowanej w ww. grupach. W analizie podstawowej przyjęto punkt odcięcia 24 miesiące od rozpoczęcia leczenia adjuwantowego (tj. 12 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego zakładając roczny okres leczenia okołoperacyjnego), co jest zgodne z kryteriami kwalifikacji do terapii anty-HER2 w leczeniu raka zaawansowanego – pertuzumabu i trastuzumabu emtanzyny w programie lekowym B.9.FM oraz lapatynibu w katalogu chemioterapii (MZ 17/03/2026).

W celu uzasadnienia przyjętej metodyki podziału na wczesną i późną wznowę, na poniższym wykresie przedstawiono krzywe przeżycia po progresji w badaniu *HERA*, z wyszczególnieniem podgrup pacjentek, u których doszło do wczesnych (definiowanych jako <18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) oraz późnych (>18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) nawrotów choroby, zgodnie z definicją badania *HERA*.

Wykres 3. Czas przeżycia po progresji choroby w badaniu *HERA*.



Jak wspomniano, poza gorszym rokowaniem dodatkowym argumentem za przyjęciem takiego podziału nawrotów jest różnica w praktyce klinicznej – w warunkach polskich wybór terapii anty-HER2 w

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej zależy ściśle od czasu od zakończenia leczenia okołoperacyjnego anty-HER2 do nawrotu:

- Trastuzumab emtanzyna (program lekowy) lub lapatynib (katalog chemeioterapii) mogą być stosowane w pierwszej linii, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca trastuzumabem i czas od jej zakończenia do nawrotu wynosi nie więcej niż 12 miesięcy lub nawrót wystąpił w jej trakcie (tj. we wczesnych nawrotach wg definicji przyjętej w modelu)
- Pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem może być stosowany w pierwszej linii leczenia po uprzedniej terapii okołoperacyjnej trastuzumabem +/- pertuzumabem, jeśli czas od jej zakończenia do nawrotu musi wynosić powyżej 12 miesięcy (tj. w późnych nawrotach wg definicji przyjętej w modelu).

Szczegóły dotyczące stosowanych schematów leczenia w kolejnych etapach po wystąpieniu nawrotów w każdej z subpopulacji (z wczesnym/późnym nawrotem po leczeniu adjuwantowym) przedstawiono poniżej, a także opisano szczegółowo w analizie kosztów leczenia po wystąpieniu wznowy (por. Rozdział 3.8.6).

3.6.3.1 Wczesne nawroty choroby

W modelu założono, że wczesne nawroty (<24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia adjuwantowego) będą traktowane jak nawroty odległe, tj. pacjentki doświadczające wczesnego nawrotu będą przechodzić bezpośrednio do stanu „Pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej”.

W modelowaniu przyjęto następujące schematy stosowane w polskiej praktyce klinicznej w 1 linii leczenia mBC (wczesna wznowa):

- docetaksel w monoterapii,
- lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap, po uprzedniej terapii przedoperacyjnej lub uzupełniającej trastuzumabem; z nawrotem nie więcej niż 12 miesięcy czas po jej zakończeniu) oraz
- trastuzumab emtanzyna (po uprzedniej terapii przedoperacyjnej lub uzupełniającej trastuzumabem; z nawrotem nie więcej niż 12 miesięcy czas po jej zakończeniu).

Ustalając odsetki pacjentek leczonych daną interwencją w stadium przerzutowym w subpopulacji z wczesną wznową po leczeniu adjuwantowym założono, że:

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- w pierwszej linii leczenia:
 - odsetek stosowania klasycznej chemioterapii, tj. **docetakselu w monoterapii** przyjęto jako **10%** (na podstawie opinii eksperta *AWA Kadcyla 2019*).
 - Pozostałe pacjentki otrzymają leczenie **trastuzumabem emtanzyna** lub **lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną** lub (odpowiednio **62% i 28%** chorych na podstawie statystyk NFZ (*statystyki.nfz.gov.pl*), uwzględniając liczby pacjentek nowo włączanych na leczenie z okresu od 01.2020 do 02.2022 roku, tj.: w okresie, gdy obie powyższe terapie były refundowane wyłącznie w stadium zaawansowanym raka piersi).
- w kolejnych liniach leczenia:
 - w przypadku pacjentek leczonych trastuzumabem emtanzyna w 1L mBC, po progresji stosowany będzie **lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (62% chorych)**
 - w przypadku pozostałych pacjentek (**38% chorych**) założono, że będą oni leczeni **kapecytabiną w monoterapii**.

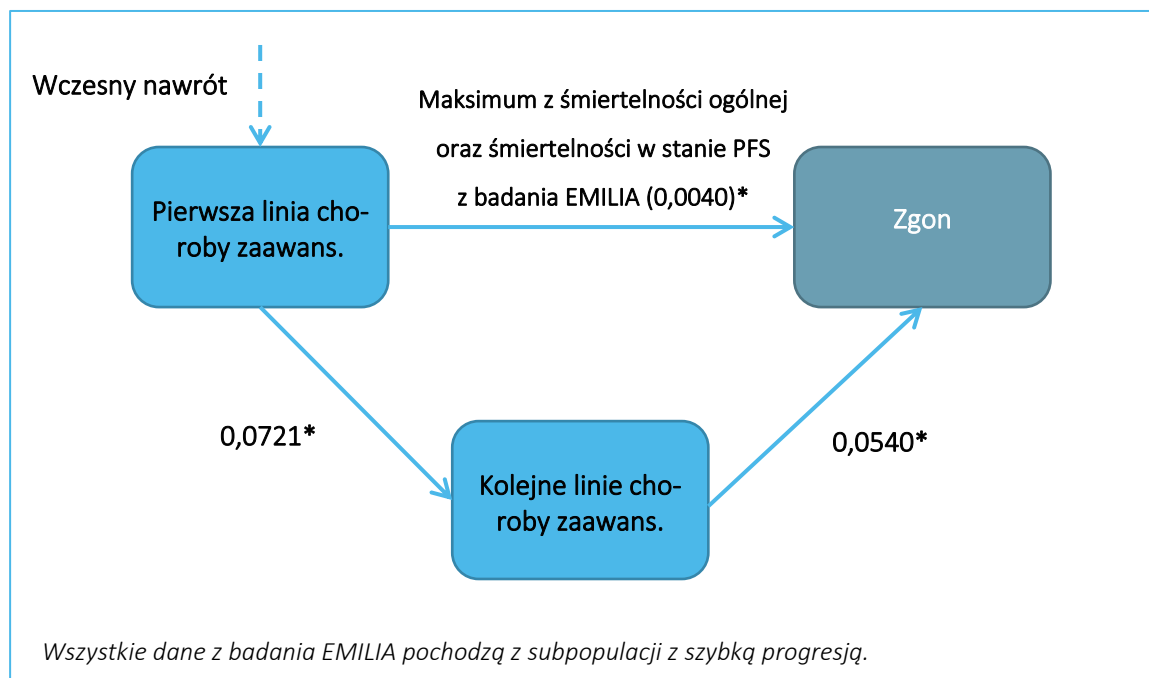
Szczegóły dotyczące przyjętych udziałów przedstawiono w Rozdziale 3.8.6.

Przeżycie po progresji w tej grupie pacjentek modelowano na podstawie danych z badania *EMILIA* (publikacja *Verma 2012*, wykorzystane dane z subpopulacji badania zostały udostępnione autorom analizy wraz z modelem globalnym). W badaniu tym spośród pacjentek z HER2-dodatnim, zaawansowanym rakiem piersi, które wcześniej leczone były trastuzumabem w skojarzeniu z taksanem, oceniano efekty dwóch interwencji: trastuzumabu emtanzyny (produkt leczniczy Kadcyla) oraz lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną. W procesie modelowania wykorzystano dane z tego badania dotyczące czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia po progresji w podgrupie pacjentek z szybką progresją. Dane z obu ramiom zebrano łącznie, ze względu na niewielką liczebność tej podgrupy ($n = 118$ pacjentek).

Odsetek pacjentek doświadczających progresji choroby wyznaczono na podstawie dopasowanego do krzywej Kaplana-Meiera modelu wykładniczego (otrzymano ryzyko miesięczne $r = \blacksquare$), w podobny sposób na podstawie czasu przeżycia po progresji wyznaczono śmiertelność w przeliczeniu na miesiąc (otrzymując $r = \blacksquare$). Śmiertelność w stanie PFS zaawansowanej choroby wyznaczono dzieląc ilość zgonów w tym stanie w badaniu *EMILIA* (5 zdarzeń) przez ilość pacjento-miesiący (równą $\blacksquare$), otrzymując w ten sposób miesięczną śmiertelność równą $\blacksquare$.

Na kolejnym wykresie przedstawiono schemat modelowania ścieżki leczenia pacjentek po wystąpieniu wczesnego nawrotu choroby.

Wykres 4. Schemat przeprowadzonego modelowania leczenia pacjentek po wczesnym nawrocie choroby.



3.6.3.2 Wznowy nieprzerzutowe (lokoregionalne bądź rak w drugiej piersi)

Założono, że wszystkie pacjentki, które doświadczą nawrotu nieprzerzutowego (do tej kategorii zaliczana nawroty lokoregionalne oraz przeciwstronne) będą leczone przez rok, po czym przejdą w modelu do stanu „Remisja”, w którym będą przebywać aż do stwierdzenia u nich kolejnego nawrotu choroby. Przyjęto przy tym założenie, że niezależnie od rodzaju kolejnego nawrotu będzie on traktowany jako nawrót przerzutowy i pacjentki po jego doświadczeniu będą w modelu przechodzić do stanu „Pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej”.

Ryzyko kolejnego nawrotu w stanie remisji oszacowano na podstawie badania *Hamilton 2015*. Do badania włączono 12 836 pacjentek z nawrotem choroby we wczesnym raku piersi. Mierzono czas do wystąpienia kolejnego nawrotu w grupach pacjentek otrzymujących adjuwantową radioterapię, w pierwszej grupie w obszarze lokalnym, a w drugiej w lokoregionalnym. W pierwszej grupie mediana czasu do kolejnego nawrotu wyniosła 7,6 lat (91,2 miesięcy), zaś w drugiej 7,0 lat. W analizie wykorzystano wartość z pierwszej podgrupy, ze względu na fakt, że była ona znacznie liczniejsza (n = 10 546 pacjentek), wobec

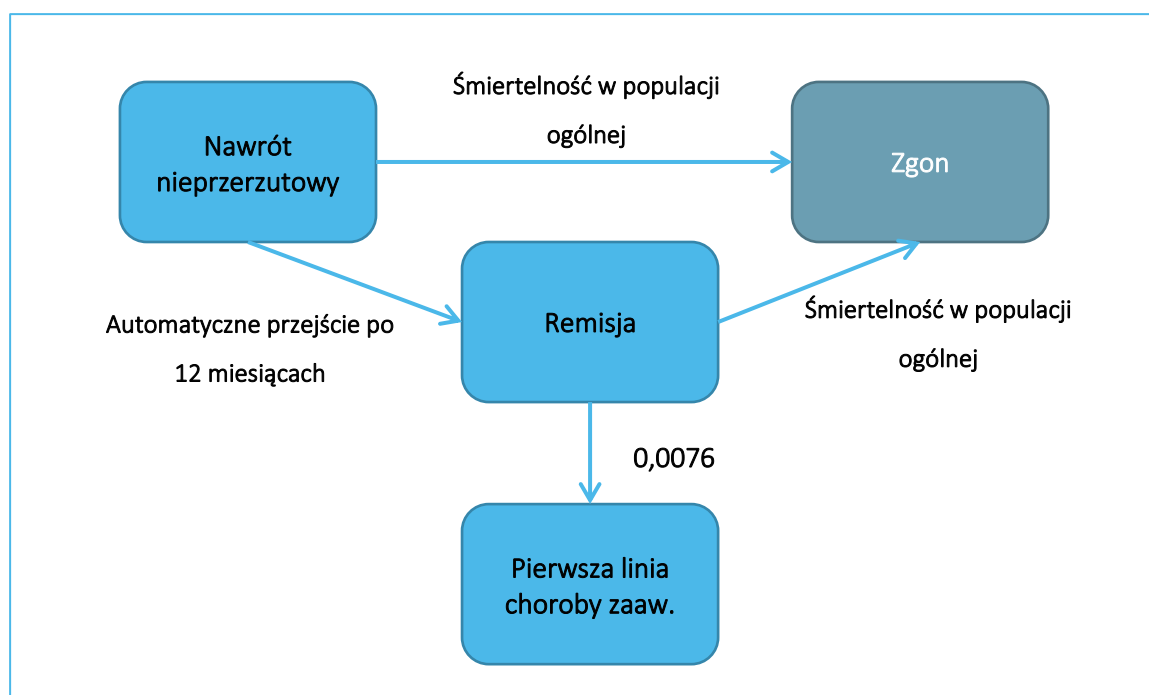
czego uznano ją za bardziej wiarygodną. Po założeniu stałego ryzyka nawrotu w czasie obliczono miesięczne ryzyko nawrotu na podstawie rozkładu wykładniczego.

$$r = \frac{\ln(0,5)}{-91,2} = 0,0076$$

Zarówno w stanie „Nawrót nieprzerzutowy” jak i stanie „Remisja” pacjentki narażone były na ryzyko zgonu równe śmiertelności w populacji ogólnej. Jest to równoważne przyjęciu założenia, że w tych stanach ryzyko zgonu nie ulega podwyższeniu ze względu na stan zdrowotny pacjentki, co jest spójne z wynikami badania *APHINITY*, w którym ryzyko zgonu w stanie iDFS było nawet niższe niż śmiertelność w populacji ogólnej (należy zauważyć, że średnia wieku kohorty w badaniu wyniosła 56 lat).

Wykres 5 przedstawia schemat modelowania przeżycia pacjentek po wystąpieniu u nich nieprzerzutowego nawrotu choroby.

Wykres 5. Schemat przeprowadzonego modelowania leczenia pacjentek po nieprzerzutowym nawrocie choroby.



3.6.3.3 Późne wznowy uogólnione

Ryzyko progresji oraz zgonu w chorobie zaawansowanej (po nawrocie przerzutowym zaobserwowanym po okresie minimum 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii) uległo znacznemu obniżeniu w ciągu ostatnich

lat, ze względu na wprowadzenie nowych, skutecznych terapii (między innymi pertuzumab czy trastuzumab emtanzyna). Z tego względu oczekuje się, że przeżycie po progresji choroby zaobserwowane w badaniu *APHINITY* nie oddaje w pełni postępów w leczeniu poczynionych w ostatnich latach.

Przebieg choroby zaawansowanej modelowano na podstawie badań klinicznych oceniających wybrane interwencje stanowiące standard leczenia zaawansowanego raka piersi:

- Pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem oraz standardową chemioterapią (badanie *CLEOPATRA*, Swain 2015),
- Chemioterapia (badanie *M77001*, Marty 2005).

W celu uniknięcia zawierania w modelu zależności czasowych w prawdopodobieństwach przejść pomiędzy stanami modelu oraz ograniczania poziomu skomplikowania modelu dane z powyższych badań extrapolowano przy pomocy modelu wykładniczego, zakładającego stałe w czasie ryzyko progresji oraz zgonu.

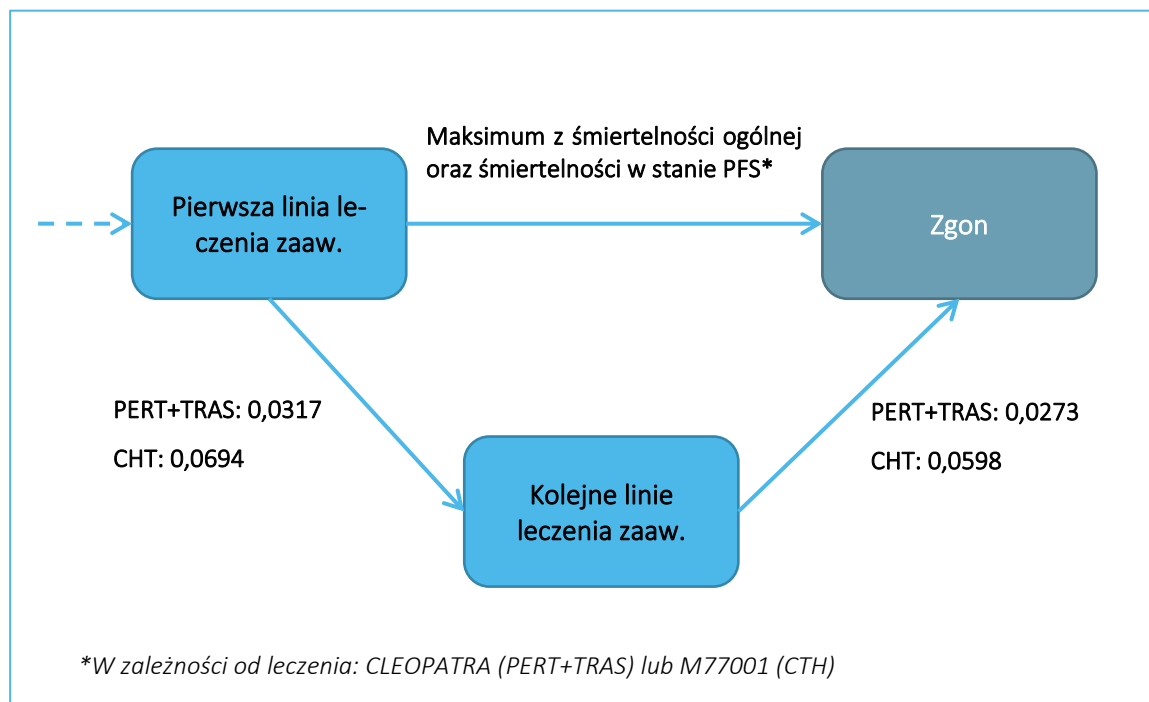
W pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej ryzyko zgonu jest oszacowane na podstawie maksimum z śmiertelności w populacji ogólnej oraz ryzyka zgonu w stanie PFS w odpowiednim badaniu klinicznym. Co do zasady śmiertelność w populacji ogólnej jest wyższą z tych wartości, jako że pacjentki zazwyczaj doświadczają progresji choroby przed śmiercią.

Wykres 6. Miesięczne ryzyko zgonu w badaniach *CLEOPATRA* oraz *M77001*.

	PERT+TRAS (<i>CLEOPATRA</i>)	Chemioterapia (<i>M77001</i>)
Ilość zgonów w stanie PFS	17	28
Ilość pacjento-miesiący obserwacji	10 614	1 197
Miesięczne ryzyko zgonu w stanie PFS	0,0016	0,0231

Na poniższym wykresie przedstawiono schemat modelowania ścieżki leczenia pacjentek po wystąpieniu u nich nawrotu przerzutowego.

Wykres 7. Schemat modelowania ścieżki leczenia w chorobie zaawansowanej.



Ustalając odsetki pacjentek leczonych daną interwencją w stadium przerzutowym w subpopulacji z późną wznową po leczeniu adjuwantowym założono, że:

- w pierwszej linii leczenia:
 - [] pacjentek leczonych jest **pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem** (produkt Phesgo lub produkt Perjeta z trastuzumabem) i **docetakselem** – zgodnie z statystykami NFZ (liczba nowych pacjentek włączanych na pertuzumab w 2019 roku, gdy refundacja dotyczyła wyłącznie mBC) oraz BIA Perjeta 2015 (liczebność populacji docelowej dla pertuzumabu w mBC).
 - Udziały produktów Phesgo i Perjeta przyjęto zgodnie z prognozowanymi przez Wnioskodawcę wartościami dla 2 roku analizy wpływu na budżet we wnioskowanym wskazaniu ([] spośród włączanych na terapię pertuzumabem; BIA Perjeta Phesgo 2026)
 - [] pacjentek otrzymuje leczenie **trastuzumabem (IV) z docetakselem**.
- w drugiej linii leczenia:
 - **28%** chorych będzie leczonych **lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną**,
 - **62%** chorych otrzyma **trastuzumab emtanzyna**,
 - **pozostałe 10%** chorych otrzyma **kapecytabinę w monoterapii**,

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

analogicznie do udziałów zastosowanych w 1L leczenia mBC w subpopulacji z wczesną wznową. Szczegóły dotyczące przyjętych udziałów przedstawiono w Rozdziale 3.8.6.

3.6.3.4 Podsumowanie modelowania ścieżek leczenia pacjentek po wystąpieniu nawrotów choroby

W tabeli poniżej zestawiono przyjęte odsetki pacjentek stosujących poszczególne schematy leczenia.

Tabela 6. Zestawienie schematów leczenia stosowanych po wystąpieniu wznowy.

Schemat leczenia	Udziały stosowanych terapii wśród pacjentek ze zdarzeniem	Źródło
wznowa miejscowa		
docetaksel w monoterapii	100%	praktyka kliniczna, zał. własne
wczesna* wznowa uogólniona (1 linia leczenia)		
docetaksel w monoterapii	10%	AWA Kadcyła 2019, statystyki NFZ za okres 01.2020-02.2022 (staty- styki.nfz.gov.pl), zał. własne
lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną	28%	
trastuzumab emtanzyna	62%	
wczesna* wznowa uogólniona (2 linia leczenia)		
kapecytabina w monoterapii	38%	kryteria włączenia na Lap+Kap (MZ 17/03/2026), odsetek pacj. le- czonych Kadcyła w 1L (patrz wy- żej), zał. własne
lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną	62%	
późna wznowa uogólniona (1 linia leczenia)		
docetaksel w monoterapii		
pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetak- selem		
późna wznowa uogólniona (2 linia leczenia)		
kapecytabina w monoterapii	10%	analogicznie do subpopulacji z wczesną wznową uogólnioną w 1L leczenia
lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną	28%	
trastuzumab emtanzyna	62%	

* wczesna wznowa uogólniona definiowana zgodnie z zapisami programu lekowego B.9.FM oraz badaniem APHINITY – jako wystąpienie przerzutów do 12 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego, co oznacza okres około 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia adjuwantowego.

W modelowaniu kosztów leczenia wznowy miejscowej oraz wznowy uogólnionej w pierwszej i drugiej linii leczenia (w subpopulacjach z wczesną i z późną wznową po leczeniu adjuwantowym) nie uwzględniono niektórych innowacyjnych terapii dostępnych obecnie w ramach programu B.9.FM (MZ 17/03/2026):

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- tukatynibu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w trzeciej lub czwartej linii leczenia HER2+ mBC, a w drugiej tylko w przypadku, gdy w pierwszej linii stosowano trastuzumab +/- pertuzumab albo trastuzumab emtanzyna
- trastuzumabu derukstekan stosowanego w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii leczenia HER2+ mBC,

co stanowi pewne ograniczenie analizy (por. Rozdział 8). Dane kliniczne przyjęte w analizie oparte zostały o wyniki badania CLEOPATRA (terapia PERT+TRAS+DOC) oraz badania EMILIA (terapia lekiem Kadcyclą), które były prowadzone w okresie, gdy żadna z pominiętych w analizie terapii (tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną oraz trastuzumab derukstekan) nie była stosowana w praktyce klinicznej. Z tego względu, przyjęta metodyka pozwala na zachowanie spójności z wynikami klinicznymi oraz stanowi podejście konserwatywne ze względu na wysokie koszty związane ze stosowaniem terapii tukatynibem i trastuzumabem derukstekan oraz wyższe ryzyko nawrotów w ramieniu komparatora.

Dodatkowo należy zauważyć, że wybór terapii w drugiej linii leczenia zaawansowanego ma wpływ jedynie na koszty, nie ma zaś wpływu na osiągnięte w modelu efekty zdrowotne. Teoretycznie należałoby również uwzględnić efektywność drugiej linii, jednakże na etapie projektowania modelu globalnego odrzucono takie postępowanie, z następujących powodów:

- Wpływ leczenia na czas przeżycia całkowitego jest większy w pierwszej niż w drugiej linii choroby zaawansowanej. Wybór schematu PERT+TRAS zamiast TRAS w pierwszej linii wiąże się z średnim przedłużeniem OS o prawie 16 miesięcy (Swain 2015), zaś terapia z wykorzystaniem leku Kadcyla zamiast lapatynibu skojarzonego z kapecytabiną wiąże się ze średnim przedłużeniem OS o 5 miesięcy (Verma 2012),
- Takie postępowanie ogranicza również niepewności związane z różnicami w kryteriach włączenia i wyłączenia pomiędzy różnymi badaniami, które należałoby uwzględnić modelując przebieg leczenia na podstawie wszystkich linii leczenia zaawansowanego.

3.6.4 Czas przeżycia całkowitego (OS)

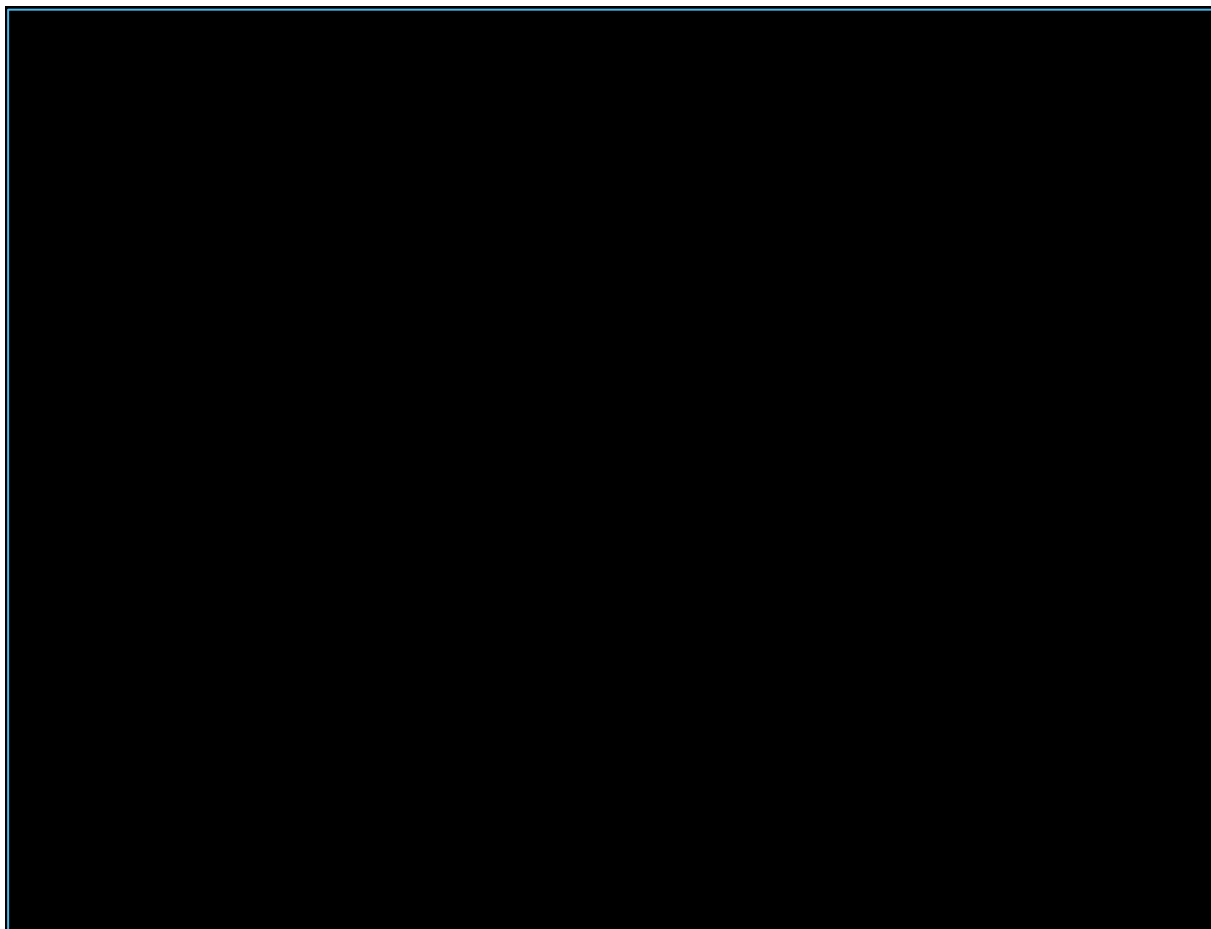
Czas przeżycia całkowitego pacjentek (OS, z ang. *Overall Survival*) w modelu był następstwem przyjętych założeń opisanych w Rozdziałach 3.6.2 (str. 38) oraz 0 (str. 41). W każdym stanie zdrowotnym uwzględnionym w modelu pacjentki były narażone na ryzyko zgonu, oszacowane zgodnie z poniższymi założeniami:

- W stanach iDFS, nawrotu nieprzerzutowego oraz remisji po nawrocie, pacjentki były narażone na ryzyko zgonu równe śmiertelności w populacji ogólnej,
- Śmiertelność w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej wyznaczono na podstawie śmiertelności w stanie PFS z badań klinicznych:
 - Dla nawrotów wczesnych: z badania *EMILIA* (Verma 2012),
 - Dla późnych nawrotów: z badań *CLEOPATRA* (Swain 2015) oraz *M77001* (Marty 2005),
- Śmiertelność w drugiej i kolejnych liniach leczenia choroby zaawansowanej wyznaczono na podstawie czasu przeżycia po progresji określonego w powyższych badaniach.

Wykorzystując dane z badań klinicznych w chorobie zaawansowanej, założono stałe w czasie ryzyko progresji oraz zgonu, ekstrapolując krzywe Kaplana-Meiera wyznaczone w powyższych badaniach przy pomocy modelu wykładniczego.

Celem walidacji projekcji przeżycia całkowitego w modelu, krzywe OS będące wynikiem przeprowadzonego modelowania zestawiono na poniższym wykresie z krzywą przeżycia w populacji ogólnej oraz 10-letnimi krzywymi Kaplana-Meiera OS w podgrupie N+ wyznaczonymi w badaniu *APHINITY*.

Wykres 8. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w modelu.



Powyższy wykres przedstawia porównanie krzywych wyznaczonych w modelu z krzywymi z badania na bliższej skali. Modelowane krzywe OS, wyznaczone na podstawie wyników badań *EMILIA*, *CLEOPATRA*, *M77001* pokrywają się z 10-letnimi krzywymi przeżycia całkowitego (Kapłana-Meiera) uzyskanymi z najbardziej aktualnych danych z badania *APHINITY* (mediana obserwacji 11,3 miesiąca, dane niepublikowane, Roche 2026). Szczegółową walidację dla krzywych OS zamieszczono w Rozdziale 4.3.

3.6.5 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia. Uwzględniono zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentek w przynajmniej jednym ramieniu badania *APHINITY*. Do wyznaczenia prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń w okresie leczenia wykorzystano dane dotyczące liczby epizodów poszczególnych AEs oraz liczby pacjentek pozostających pod obserwacją w ramach populacji *safety analysis* podgrupy pacjentek z zajęтыми węzłami chłonnymi badania *APHINITY*.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 7. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie podgrupy pacjentek z zajętymi węzłami chłonnymi w badaniu *APHINITY*.

Zdarzenie niepożądane	PERT+TRAS, liczba epizodów	TRAS, liczba epizodów	PERT+TRAS, odsetek pacjentek	TRAS, odsetek pacjentek
Liczebność populacji w analizie bezpieczeństwa	████	████	████	████
Anemia	██	██	██	██
Biegunka	██	██	██	██
Obniżenie frakcji wyrzutowej	██	██	██	██
Zmęczenie	██	█	██	██
Gorączka neutropeniczna	██	█	██	██
Leukopenia	██	██	██	██
Neutropenia	██	██	██	██
Zmniejszenie liczby neutrofilów we krwi	██	██	██	██
Zmniejszenie liczby białych krwinek	██	██	██	██

Ze względu na zbliżony profil bezpieczeństwa stosowania produktów Perjeta oraz Phesgo (por. Rozdział 2.2), częstości występowania zdarzeń niepożądanych uzyskane w ramieniu PERT+TRAS w badaniu *APHINITY* zastosowano także w oszacowaniu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych u pacjentek stosujących lek Phesgo.

Każdemu zdarzeniu niepożądanemu przypisano koszty jego wystąpienia (naliczane w pierwszym cyklu modelu; oszacowania kosztów jednostkowych przedstawiono w Rozdziale 3.8.4), związane z dodatkowym leczeniem i opieką nad pacjentem. W związku z wykorzystaniem w analizie użyteczności stanów zdrowia pochodzących z badania *APHINITY*, a zatem uwzględniających wpływ AEs na HRQoL w okresie leczenia, korekta użyteczności ze względu na częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie była wymagana.

3.6.6 Czas trwania leczenia (TToT)

W modelu globalnym, czas trwania leczenia (TToT, z ang. *Time to Off Treatment*) pacjentek nie otrzymujących uprzednio terapii przedoperacyjnej modelowano w oparciu o dane z badania *APHINITY*. W badaniu znacząca większość (████ w ramieniu PERT+TRAS oraz █████ w ramieniu komparatora) pacjentek zakończyła leczenie zgodnie z protokołem, tzn. nie były one cenzurowane. W związku z tym

informacje z badania *APHINITY* dotyczące czasu trwania leczenia można uznać za wiarygodne i niewymagające dalszej ekstrapolacji.

Odsetek pacjentek otrzymujących dany cykl leczenia jest wyznaczony bezpośrednio na podstawie danych z badania (zestawienie tabelaryczne dostępne jest w modelu obliczeniowym w arkuszu Microsoft Excel® stanowiącym załącznik do niniejszej analizy). Średni czas leczenia adjuwantowego pacjentek w badaniu *APHINITY* wyniósł kolejno: [REDACTED] (pertuzumab) i [REDACTED] (trastuzumab) w ramieniu PERT+TRAS oraz [REDACTED] w ramieniu TRAS.

Leczenie adjuwantowe w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie stanowić **przedłużenie leczenia pertuzumabem i/lub trastuzumabem, rozpoczętego przed operacją** u większości chorych (67% - zgodnie z oszacowaniem populacji docelowej, *BIA Perjeta Phesgo 2026*). Oznacza to, że część cykli leczenia okołoperacyjnego anty-HER2 zostanie podana pacjentkom w fazie przedoperacyjnej, **a leczenie adjuwantowe** pertuzumabem z trastuzumabem **będzie krótsze niż 18 cykli** (średnio 14 cykli, zgodnie z *AWA Perjeta 2017, NICE TA569 Costing Template*).

Podsumowując powyższe, pełną długość terapii adjuwantowej (18 cykli) naliczano u 33% chorych (zgodnie z *BIA Perjeta Phesgo 2026*), a w przypadku pozostałych 67% pacjentek, w analizie naliczano skrócone leczenie adjuwantowe (14 cykli), wynikające z uprzedniego leczenia neoadjuwantowego anty-HER2.

Oprócz korekty na liczbę cykli leczenia w poszczególnych subpopulacjach, w analizie uwzględniono krzywe czasu leczenia raportowane w badaniu *APHINITY*. W przypadku modelowania kosztów leczenia pacjentek, którzy byli uprzednio poddani terapii neoadjuwantowej, wykorzystano wartości TToT dotyczące 14 początkowych cykli leczenia w badaniu *APHINITY*.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant konserwatywny uwzględniający, że wszystkie pacjentki otrzymają pełne leczenie adjuwantowe (18 cykli) – por. Rozdział 7.1.

3.7 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- Okres wolny od choroby inwazyjnej (iDFS),
- Nieprzerzutowy nawrót choroby,

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- Stan remisji,
- Pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej,
- Kolejne linie leczenia choroby zaawansowanej,
- Zgon.

3.7.1 Przegląd systematyczny użyteczności

3.7.1.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na raka piersi, przeprowadzono w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (*AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023*) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

3.7.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że w ramach przeprowadzonego *de novo* przeglądu systematycznego akceptowalne jest, aby w pierwszej kolejności przeprowadzić wyszukiwanie aktualnych przeglądów systematycznych adekwatnych do problemu decyzyjnego zdefiniowanego w danej analizie ekonomicznej. Jeżeli w trakcie przeglądu systematycznego przeprowadzanego *de novo* odnaleziony zostanie przegląd systematyczny użyteczności, który nie budzi zastrzeżeń metodologicznych w zakresie systematyczności wyszukiwania, jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, nie jest wymagane wyszukiwanie publikacji pierwotnych badań użyteczności. Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że preferowanym instrumentem pomiaru użyteczności stanów zdrowia u dorosłych jest EQ-5D.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu **25 lutego 2026 r.** w bazie informacji medycznej *MEDLINE* (poprzez *Pubmed*) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie

wiarygodnych publikacji. Zastosowano ograniczenia dotyczące daty publikacji (ograniczając publikacje do opublikowanych w ostatnich 5 latach) oraz rodzaju badania (poszukiwano wyłącznie przeglądów systematycznych). Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ jest on zalecany przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 8. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem leczenia raka piersi.

Kryterium	Warunek spełnienia kryterium	Opis powodu wykluczenia
Rodzaj badania	Przegląd systematyczny użyteczności zawierający użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu	Inny rodzaj badania
Populacja	Dorośle pacjentki z rakiem piersi	Populacja inna niż dorośle pacjentki z rakiem piersi
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.
Metoda pomiaru	Kwestionariusz standardowo wykorzystywany do określania użyteczności stanów zdrowia (EQ-5D, SF-6D, HUI-3, 15D), w uzasadnionym przypadku, np. braku odnalezienia użyteczności mierzonych jednym ze zdefiniowanych powyżej kwestionariuszu, można rozszerzyć wyszukiwanie o alternatywne metody pomiaru	Inna metoda pomiaru niż wymieniona w kryteriach włączenia
Wyniki	Użyteczności dla stanów zdrowotnych lub zdarzeń związanych z rakiem piersi, wyszczególnionych w modelu ekonomicznym	Użyteczności dla stanów innych niż wyszczególnione w modelu
Język	Język polski, angielski, niemiecki lub włoski	Inny niż język polski, angielski, niemiecki lub włoski

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie informacji medycznej *MEDLINE (Pubmed)* zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z rakiem piersi (*MEDLINE* przez *PubMed*).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	(malignan* OR neoplasm* OR tumor* OR neoplasia OR cancer* OR carcinoma*) AND breast[tiab]	523 384
#2	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab]	23 381
#3	#1 AND #2	373

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#4	Filters: in the last 5 years, Systematic Review	10

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano 10 wyników, które poddano dalszej analizie na poziomie tytułów i streszczeń. Do analizy pełnych tekstów włączono 7 publikacji.

Spośród odnalezionych publikacji jedna została zidentyfikowana jako przegląd systematyczny zawierające ocenę użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej: *Kaur 2022*. Powodami wykluczenia pozostałych 6 badań włączonych do analizy pełnego tekstu był brak poszukiwanych wyników użyteczności uwzględnionych w modelu farmakoeconomicznym.

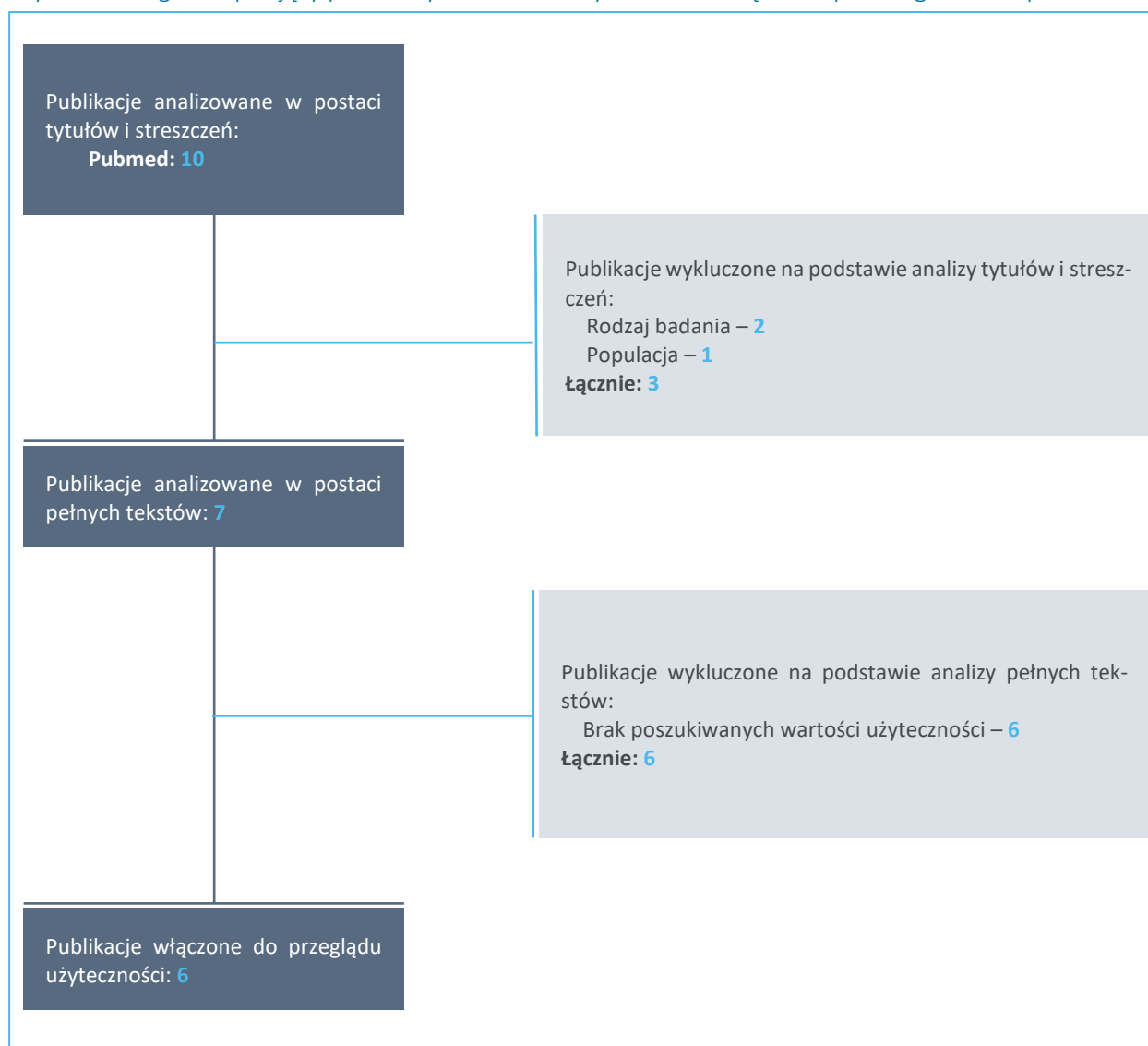
3.7.1.3 Wyniki przeglądu systematycznego

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji dokumentów zawierających ocenę użyteczności stanów zdrowia, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wykres 9. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem raka piersi.



W tabeli poniżej podsumowano wartości użyteczności dotyczące stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu, które odnaleziono w przeglądzie systematycznym *Kaur 2022*

Tabela 10. Użyteczności związane z leczeniem raka piersi, zgodnie ze stanami uwzględnionymi w modelu ekonomicznym; ocena według kwestionariusza EQ-5D (*Kaur 2022*).

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności	Liczba pacjentek	Stan opisany w PS	Źródło w PS
Wczesny rak piersi (eBC)				
iDFS w trakcie leczenia /w trakcie chemioterapii	0,62	23	CTH, ocena 1. rok po potwierdzeniu choroby	<i>Lidgren 2007</i>
	0,92	30	CTH	<i>Min 2014</i>
	0,75	297	CTH, ocena w ciągu ≤ 6 miesięcy od potwierdzenia	<i>Hall 2015</i>

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności	Liczba pacjentek	Stan opisany w PS	Źródło w PS
	0,76	297	CTH, ocena w ciągu < 12 miesięcy od potwierdzenia	Hall 2015
	0,81	297	CTH, ocena w ciągu > 15 miesięcy od potwierdzenia	Hall 2015
	0,76	297	eBC, ocena ≤ 6 miesięcy od potwierdzenia	Hall 2015
	0,78	297	eBC, ocena < 12 miesięcy od potwierdzenia	Hall 2015
	0,79	297	eBC, ocena > 15 miesięcy od potwierdzenia	Hall 2015
iDFS w trakcie leczenia /po zakończeniu chemioterapii	0,73	47	Po zakończeniu CTH	Tachi 2015
	0,73	2 684	Stan wolny od choroby, ocena w 1. roku ¹	Seferina 2017
iDFS po zakończeniu leczenia	0,81	2 684	Stan wolny od choroby, ocena > 1. roku ¹	Seferina 2017
	0,77	7	CTH, nawrót lokoregionalny i/lub po przeciwległej stronie	Lidgren 2007
Nieprzerzutowy nawrót choroby	0,73	2 684	Nawrót lokoregionalny, ocena w 1. roku	Seferina 2017
	0,71	2 684	Nawrót lokoregionalny, ocena > 1. roku	Seferina 2017
Remisja po nawrocie	0,79	929	Remisja/przed nawrotem	Wolowacz 2008
Przerzutowy rak piersi (mBC)				
	0,75	52	mBC, w trakcie leczenia ²	Pickard 2016
Pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej	0,692 ³	38	CTH nawrót odległy/przerzutowy	Lidgren 2007
	0,685 ³	65	mBC, nawrót odległy/przerzutowy	Lidgren 2007
	0,69	15	mBC, w trakcie leczenia ²	Wallwiener 2017
	0,55	38	mBC, progresja choroby	van Kampen 2017
	0,45	27	ABC/mBC, leczenie paliatywne ³	Farkkila 2014
Kolejne linie leczenia choroby zaawansowanej (progresja mBC)	0,54 – 0,62	188	ABC/mBC, leczenie paliatywne ³	Oh 2012
	0,66	58	ABC/mBC, ≥ 2. linia leczenia systemowego ³	van Kampen 2017
	0,55	24	ABC/mBC ²	Yousefi 2016

1 nie odnaleziono informacji o prowadzonym leczeniu; brak informacji, czy ocena w stanie po roku leczenia została przeprowadzona w jego trakcie czy po zakończeniu (przyjęto, że zgodnie z ChPL, we wczesnym raku piersi trastuzumab jest zalecany do stosowania przez okres roku lub do momentu nawrotu choroby [ChPL Herzuma]);

2 brak informacji o rodzaju leczenia mBC;

3 informacje odnalezione w publikacji pierwotnej.

W ramach oceny jakości życia chorych z rakiem piersi, autorzy przeglądu systematycznego Kaur 2022 przedstawili wartości użyteczności stanów zdrowotnych, uzyskanych przy użyciu licznych narzędzi pomiarowych. Na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyniki uzyskane przy pomocy metod pomiarowych preferowanych przez AOTMiT (kwestionariusz EQ-5D). Opisane powyżej wyniki wskazują generalnie na obniżoną jakość życia chorych w stadium progresji choroby zaawansowanej lub przerzutowej w porównaniu do wartości uzyskanych w stadium wczesnego raka piersi. Jednakże jakość większości

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

przedstawionych powyżej wyników należy uznać za niską ze względu na niewielką liczebność badanej populacji (< 100 pacjentek).

3.7.2 Użyteczności przyjęte w modelu

W analizie podstawowej, użyteczności stanów zdrowia w wczesnym raku piersi zaczerpnięto z badania *APHINITY*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym. W chorobie zaawansowanej, użyteczności stanów zdrowia (w pierwszej oraz w kolejnych liniach leczenia) przyjęto za publikacją *Kaur 2022*, odnalezioną w ramach przeglądu systematycznego.

Wybór badania *APHINITY* jako podstawowego źródła danych dotyczących użyteczności wynika z następujących przesłanek:

- Populacja uwzględniona w badaniu *APHINITY* jest wysoce zgodna z populacją docelową analizy w porównaniu z analizami odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego. W szczególności, użyteczności wykorzystane w analizie pochodzą z podgrupy pacjentek z zajętymi węzłami chłonnymi, czyli tej samej podgrupy, której wyniki wykorzystano w zakresie efektywności klinicznej,
- Dane z badania *APHINITY* umożliwiły obliczenie użyteczności w stanach zdrowotnych odpowiadających stanom niniejszego modelu,
- Pomiaru użyteczności dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D, stanowiącego preferowaną metodę pomiaru użyteczności w analizach ekonomicznych (*AOTMiT 2016*),
- Brak wiarygodnych oszacowań użyteczności w stanach zdrowotnych uwzględnionych w modelu dla rozważanej populacji opublikowanych w ramach przeglądu systematycznego (Rozdział 3.7.1).

W badaniu *APHINITY*, pacjentki wypełniały kwestionariusz EQ-5D-3L przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie jego trwania oraz po jego zakończeniu, tak długo jak pacjentki pozostawały bez przerzutów (ostatnie badania przeprowadzano 3 lata po randomizacji). Wyniki kwestionariusza przenoszono na wartość użyteczności przy zastosowaniu taryfy brytyjskiej.

W związku z niedostępnością użyteczności z badania *APHINITY* w stanach związanych z chorobą zaawansowaną (ocenę jakości życia przerywano w momencie wystąpienia u pacjentki odległych przerzutów), w modelu do oszacowania wartości użyteczności w tych stanach wykorzystano wyniki opisane w ramach przeglądu systematycznego *Kaur 2022*. Z przedstawionych w PS *Kaur 2022* wyników, dla stanu

przerzutowego raka piersi w pierwszej linii leczenia w modelu ostatecznie przyjęto wartość użyteczności równą 0,66 (*van Kampen 2017*; stan przed progresją choroby), natomiast dla drugiej i kolejnych linii leczenia przyjęto wartość 0,55 (*van Kampen 2017*, stanu mBC po progresji choroby).

Tabela 11. Użyteczności stanów zdrowia (analiza podstawowa).

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności	Źródło
iDFS w trakcie leczenia /w trakcie chemioterapii	■	Badanie <i>APHINITY</i> ¹⁾
iDFS w trakcie leczenia /po zakończeniu chemioterapii	■	Badanie <i>APHINITY</i> ¹⁾
iDFS po zakończeniu leczenia	■	Badanie <i>APHINITY</i> ¹⁾
Nieprzerzutowy nawrót choroby	■	Założenie: Równe iDFS w trakcie leczenia /w trakcie chemioterapii
Remisja po nawrocie	■	Założenie: Równe iDFS po zakończeniu leczenia
Pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej	0,66	<i>van Kampen 2017</i> (z <i>PS Kaur 2022</i>)
Kolejne linie leczenia choroby zaawansowanej	0,55	<i>van Kampen 2017</i> (z <i>PS Kaur 2022</i>)

¹⁾ Wykorzystano użyteczności wyznaczone w podgrupie pacjentek z zajętymi węzłami chłonnymi.

Użyteczność w stanie zgonu przyjęto na standardowym poziomie równym 0.

W badaniu *APHINITY* użyteczności choroby mierzono w trakcie aktywnego leczenia, a zatem oszacowane wartości dla stanu iDFS w trakcie leczenia uwzględniają ewentualną utratę użyteczności związaną z występowaniem zdarzeń niepożądanych podczas terapii. W związku z powyższym, nie było konieczne naliczanie w modelu dodatkowej utraty użyteczności związanej z AEs.

W ramach analizy wrażliwości testowano inne warianty użyteczności:

- Z wykorzystaniem zestawów użyteczności pochodzących z odnalezionych badań, w których raportowano użyteczności zarówno dla wczesnego jak i zaawansowanego raka piersi (*Lidgren 2015*, *Rautalin 2017*),
- Z uwzględnieniem korekty o wiek, na podstawie publikacji *Golicki 2021* (opis poniżej).

Wartości przyjęte w AW przedstawiono w Rozdziale 5.2.

W analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym pacjentkom naliczano obniżenie użyteczności związane z wiekiem. Wykorzystano w tym celu badanie *Golicki 2021*, które dotyczy polskich norm

użyteczności stanów zdrowia w populacji ogólnej. Uwzględniona korekta polegała na stopniowym obniżaniu użyteczności w momentach, w których średni wiek kohorty pacjentek w modelu przekraczał kolejne 10-letnie progi wiekowe, począwszy od 45 roku życia (startowy wiek kohorty modelu wynosi 51 lat). Po korekcie użyteczność stanu zdrowia kohorty była obliczana jako minimum z wartości charakterystycznej dla danego stanu oraz wartości użyteczności w populacji ogólnej.

Tabela 12 przedstawia wartości użyteczności w kolejnych grupach wiekowych w populacji ogólnej.

Tabela 12. Użyteczność w populacji ogólnej (za *Golicki 2021*).

Grupa wiekowa	Użyteczność w populacji ogólnej (kobiety) ¹⁾
45-54 lat	0,924
55-64 lat	0,908
65-74 lat	0,845
75+ lat	0,749

¹⁾ W modelu przyjęto, że kohorta będzie się składała w 100% z kobiet, za badaniem *APHINITY*.

3.8 Analiza kosztów

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, w leczeniu wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (łącznie neoadjuwantowej oraz adjuwantowej) wynosi maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie lub maksymalnie 12 miesięcy lub do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o przerwaniu leczenia (por. *APD Perjeta Phesgo 2026*). Z tego powodu **liczba cykli pertuzumabu i trastuzumabu w leczeniu adjuwantowym jest uzależniona od liczby cykli zastosowanej przed operacją** (tak, by całkowita długość leczenia okołoperacyjnego anty-HER2 wyniosła 1 rok lub max. 18 cykli).

W badaniu *APHINITY*, że pacjentki włączane na leczenie nie stosowały wcześniej terapii neoadjuwantowej, stąd maksymalny czas leczenia adjuwantowego anty-HER2 wynosił 18 cykli, jednak **w warunkach polskich, leczenie adjuwantowe w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie u większości pacjentek (67%, zgodnie z *BIA Perjeta Phesgo 2026*) stanowić przedłużenie leczenia rozpoczętego przed operacją** (por. Rozdział 3.6.6).

Z tego względu w analizie podstawowej przyjęto, że **67% pacjentek** otrzyma w warunkach polskich terapię adjuwantową o średniej długości **14 cykli** (ze względu na uprzednie leczenie neoadjuwantowe

anty-HER2), natomiast pozostałe **33% chorych** będzie włączanych na pełne leczenie adjuwantowe (**18 cykli**, bez uprzedniej terapii neoadjuwantowej).

Powyższe założenia zostały uwzględnione w oszacowaniu kosztów.

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty związane z leczeniem adjuwantowym:
 - Koszty porównywanych interwencji (pertuzumab + trastuzumab; trastuzumab),
 - Koszty podania leków,
 - Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
 - Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty monitorowania po zakończeniu leczenia (w stanie remisji),
- Koszty leczenia wznowy raka piersi
 - Koszty leczenia systemowego (pierwsza i druga linia leczenia choroby zaawansowanej)
 - Koszty opieki terminalnej.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego. Uwzględnione w analizie ceny jednostkowe leków obecnie refundowanych pochodzą z najbardziej aktualnych danych NFZ i MZ:

- obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 kwietnia 2026 r. (MZ 17/03/2026),
- komunikatu dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2026 r. (DGL 26/03/2026),
- komunikatu dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2025 r. (DGL 26/02/2026) – w przypadku lapatynibu (5.08.09.0000042/5.08.10.0000108) ze względu na brak uwzględnienia tej substancji czynnej w najnowszym komunikacie DGL, przez brak refundacji produktu biopodobnego od 1 stycznia 2026 r. (MZ 17/03/2026),
- raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2025 r. (NFZ 03/09/2025) – konieczne było

wykorzystanie raportu refundacyjnego obejmującego okres czasu, dla którego opublikowano najnowszą Uchwałę Rady NFZ (II kwartał 2025),

- Uchwała Rady NFZ nr 5/2025/V z dnia 24.10.2025 r. w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2025 r. (UR NFZ 24/10/2025).

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kategorii kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

3.8.1 Koszty ocenianych interwencji, w fazie leczenia (neo)adjuwantowego

3.8.1.1 Koszty leków biologicznych

Koszty Perjeta oraz Phesgo

Ceny jednostkowe produktów Perjeta oraz Phesgo (urzędowa – w wariantcie bez uwzględnienia RSS i efektywna – w wariantcie z uwzględnieniem RSS) przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji opisanymi w Rozdziale 2.5. W poniższych tabelach przedstawiono ceny jednostkowe wnioskowanych interwencji w wariantach bez uwzględnienia RSS (Tabela 13) oraz z uwzględnieniem RSS (Tabela 14).

Tabela 13. Ceny jednostkowe za opakowanie produktu Perjeta oraz za opakowanie produktu Phesgo - bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Perjeta	8 874,00	9 583,92	10 158,96	10 158,96
Phesgo 1200 mg/600 mg	27 600,00	29 808,00	31 596,48	31 596,48
Phesgo 600 mg/600 mg	18 400,00	19 872,00	21 064,32	15 798,24

Zarówno produkt leczniczy Perjeta, jak i Phesgo podawany jest w dawce nasycającej: odpowiednio: 840 mg pertuzumabu (Perjeta) i 1200 mg pertuzumabu z 600 mg trastuzumabu (Phesgo) w pierwszym cyklu pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi oraz w standardowej dawce odpowiednio: 420 mg pertuzumabu (Perjeta) i 600 mg pertuzumabu z 600 mg trastuzumabu (Phesgo) w kolejnych 21-dniowych cyklach leczenia.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 14. Ceny jednostkowe za opakowanie produktu Perjeta oraz za opakowanie produktu Phesgo - z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS, dane Wnioskodawcy).

Produkt leczniczy	Efektywna cena hurtowa brutto za opakowanie (z RSS)
Perjeta	██████████
Phesgo 1200 mg/600 mg	██████████
Phesgo 600 mg/600 mg	██████████

Zgodnie z *ChPL Perjeta* oraz *ChPL Phesgo*, dawkę nasycającą (Perjeta – 840 mg pertuzumabu z trastuzumabem [IV: 8 mg/kg mc.; SC.: 600 mg] lub Phesgo 1200 mg pertuzumabu + 600 mg trastuzumabu) należy podać w pierwszym cyklu leczenia wczesnego raka piersi (tj. w pierwszym cyklu leczenia przedoperacyjnego – w przypadku pacjentek z uprzednią terapią neoadjuwantową lub w pierwszym cyklu leczenia pooperacyjnego – w przypadku pacjentek bez uprzedniej terapii neoadjuwantowej) oraz w przypadkach, kiedy odstęp między dwoma kolejnymi wlewami wynosi co najmniej 6 tygodni.

Zgodnie z założeniami analizy podstawowej (por. Rozdział 2.2), spośród pacjentek populacji docelowej:

- 33% chorych będzie włączanych *de novo* na leczenie anti-HER2 na etapie adjuwantowym, stąd 100% z nich otrzyma dawkę nasycającą w pierwszym cyklu terapii,
- 67% stanowią chore z uprzednią terapią neoadjuwantową. W tej subpopulacji – spośród włączanych na leczenie pertuzumabem, w praktyce klinicznej dawkę nasycającą otrzymają:
 - wszystkie pacjentki po uprzednim leczeniu neoadjuwantowym trastuzumabem w monoterapii na etapie adjuwantowym (zgodnie z *ChPL Perjeta* oraz *ChPL Phesgo*),
 - 60% chorych po uprzednim leczeniu neoadjuwantowym pertuzumabem zgodnie z opinią ekspertów przekazaną przez Wnioskodawcę.

W analizie podstawowej przyjęto jednak, że udział chorych otrzymujących wyłącznie trastuzumab na etapie neoadjuwantowym będzie niewielki (gdyż pacjentki z rozważanej populacji docelowej w zdecydowanej większości spełniają kryteria kwalifikacji do przedoperacyjnego pertuzumabu), stąd **odsetek pacjentek uprzednio leczonych neoadjuwantowo z ponowną dawką nasycającą** będzie wynosił ██████████

Koszt refundacji wnioskowanych interwencji dla płatnika w przeliczeniu na cykl trzytygodniowy wynosi:

- w analizie z uwzględnieniem RSS:
 - produkt Perjeta:
 - ██████████ u pacjentek otrzymujących dawkę nasycającą (cykl 1),

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- [REDACTED] u pacjentek otrzymujących kolejne cykle leczenia,
- produkt Phesgo:
 - [REDACTED] u pacjentek otrzymujących dawkę nasycającą (cykl 1),
 - [REDACTED] u pacjentek otrzymujących kolejne cykle leczenia.
- w analizie bez uwzględnienia RSS:
 - produkt Perjeta:
 - 20 317,92 zł u pacjentek otrzymujących dawkę nasycającą (cykl 1),
 - 10 158,96 zł u pacjentek otrzymujących kolejne cykle leczenia,
 - produkt Phesgo:
 - 31 596,48 zł u pacjentek otrzymujących dawkę nasycającą (cykl 1),
 - 15 798,24 zł u pacjentek otrzymujących kolejne cykle leczenia.

W analizie ekonomicznej przyjęto **ceny jednostkowe za lek Perjeta oraz Phesgo obowiązujące na dzień złożenia wniosku.**

Równocześnie, w ramach analizy wrażliwości rozpatrywano obniżkę cen wnioskowanych interwencji wynikającą z możliwego rozpoczęcia refundacji produktów **biopodobnych do leku Perjeta (Bx)**,

Zgodnie z zapisami warunków finansowania we wnioskowanym wskazaniu (por. Rozdział 2.5), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Przyjęte w analizie wrażliwości prognozowane ceny wnioskowanych interwencji po objęciu refundacją pierwszego leku biopodobnego do leku Perjeta zestawiono w poniższych tabelach (z RSS: Tabela 15 oraz bez RSS: Tabela 16).

Tabela 15. Prognozowane ceny produktów Perjeta i Phesgo z RSS - w przypadku rozpoczęcia refundacji leków biopodobnych do leku Perjeta (Bx) - na podstawie historycznej erozji cen rytuksymabu.

	Perjeta 420 mg	Phesgo 1200 mg/600 mg	Phesgo 600 mg/600 mg

* okres 07.2027-06.2028

** okres 07.2028-06.2029

† spadek ceny efektywnej Perjeta związany jest z obniżeniem limitu finansowania w przypadku rozpoczęcia refundacji produktów biopodobnych do Perjeta.

Tabela 16. Prognozowane ceny produktów Perjeta i Phesgo bez RSS - w przypadku rozpoczęcia refundacji leków biopodobnych do leku Perjeta (Bx) - na podstawie historycznej erozji cen rytuksymabu.

	Perjeta 420 mg	Phesgo 1200 mg/600 mg	Phesgo 600 mg/600 mg
cena wnioskowana	10 158,96 zł	31 596,48 zł	15 798,24 zł
1 rok po wejściu Bx*	7 619,22 zł	21 769,20 zł	10 884,60 zł
(%wzgl. ceny wnioskowanej)	(obniżka o 25%)	(obniżka o 31%)	(obniżka o 31%)
2 rok po wejściu Bx**	7 619,22 zł	21 769,20 zł	10 884,60 zł
(%wzgl. ceny wnioskowanej)	(obniżka o 25%)	(obniżka o 31%)	(obniżka o 31%)

* okres 07.2027-06.2028

** okres 07.2028-06.2029

Należy przy tym zauważyć, że powyższe warianty rozpatrywane są w ramach analizy wrażliwości,

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Koszty trastuzumabu

Zgodnie z najnowszym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 17/03/2026), trastuzumab w postaci do podania podskórnego jest refundowany w ramach programu lekowego B.9.FM, natomiast w postaci do podania dożylnego trastuzumab rozliczany jest w ramach katalogu chemioterapii.

Na podstawie danych NFZ dotyczących rozpowszechnienia schematów terapii skojarzonej pertuzumabu z trastuzumabem we wczesnym i zaawansowanym raku piersi (AWA *Phesgo* 2023), w analizie przyjęto, że trastuzumab w postaci podskórnej razem z pertuzumabem będzie otrzymywało 93% chorych (AWA *Phesgo* 2023), natomiast pozostałe 7% chorych będzie włączanych na leczenie skojarzone trastuzumabem w postaci dożylniej z pertuzumabem (por. *Model ekonomiczny Perjeta Phesgo 2026*, zakładka: „założenia i odsetki”).

Zgodnie z danymi sprawozdawczymi NFZ, dotyczącymi postaci podskórnej i dożylniej trastuzumabu, dla okresu, gdy trastuzumab był refundowany w ramach programu lekowego zarówno w formie podskórnej jak i w formie dożylniej (II połowa roku 2022), rozpowszechnienie stosowania trastuzumabu w formie podskórnej względem dożylniej wynosiło odpowiednio 63% vs 37% (UR NFZ 20/03/2023).

Jednocześnie, odsetek podań trastuzumabu S.C. w leczeniu adjuwantowym (komparator analizy) może być wyższy niż 63%, ponieważ powyższe dane dotyczą zarówno etapu neoadjuwantowego, jak i etapu leczenia choroby zaawansowanej. W leczeniu adjuwantowym, gdzie nie jest stosowana chemioterapia (po uprzednim leczeniu przedoperacyjnym), a chore są w względnie dobrym stanie zdrowotnym względem pacjentek leczonych w stadium zaawansowanym, podanie ambulatoryjne powinno być naliczane częściej niż w pozostałych etapach leczenia.

W analizie podstawowej przyjęto odsetek równy 93% dla formy podskórnej zarówno dla wnioskowanej terapii PERT+TRAS, jak i dla komparatora: terapii TRAS. W analizie wrażliwości rozpatrywano natomiast wariant zakładający udziały 63% vs 37% formy podskórnej i dożylniej trastuzumabu dla schematów PERT+TRAS i TRAS – por. Rozdział 7.

Efektywny koszt jednostkowy za opakowanie trastuzumabu podawanego w formie podskórnej (Herceptin S.C.) przyjęto zgodnie z danymi dostarczonymi przez Wnioskodawcę. Średni koszt trastuzumabu dożylnego w analizie podstawowej obliczono na podstawie komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych oraz chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2026 r. (wartość ze stycznia 2026, DGL 26/03/2026).

Podobnie jak w przypadku PERT założono, że [REDAKTOWANE] pacjentek wymaga zastosowania ponownej dawki nasycającej trastuzumabu (8 mg/kg mc.). Kalkulację zużycia i kosztu poszczególnych leków w przeliczeniu na 21-dniowy cykl przedstawia Tabela 17.

Tabela 17. Koszt trastuzumabu / cykl (leczenie podtrzymujące).

Lek	Koszt jednostkowy	Dawka	Dawka [mg] / cykl	Koszt / cykl
TRAS s.c.	[REDAKTOWANE]	600 mg., w dn.1 cyklu	600 mg	[REDAKTOWANE]
TRAS i.v. (biopodobny)	1,3904 zł/mg	6 mg/kg mc., w dn.1 cyklu	404,40 mg *	562,27 zł

* przy założeniu masy ciała 67,4 kg, zgodnie z charakterystyką wyjściową modelowanej kohorty (zob. Tabela 3).

3.8.1.2 Koszty chemioterapii

Zgodnie z założeniami analizy podstawowej, w oszacowaniu kosztów leczenia wnioskowanymi interwencjami uwzględniono koszty leczenia adjuwantowego (konserwatywnie 18 cykli) oraz zastosowanie chemioterapii (100% pacjentek, co również stanowi podejście konserwatywne, por. Rozdział 2.2).

Udziały chemioterapii stosowanej w *APHINITY* (schematy oparte na antracyklinach: [REDAKTOWANE] pacjentek; schemat bez zastosowania antracyklin: [REDAKTOWANE] pacjentek) wykorzystano w analizie ekonomicznej jako przybliżenie udziałów chemioterapii stosowanej przed leczeniem neoadjuwantowym w polskiej praktyce klinicznej. Koszty stosowanych w chemioterapii substancji leczniczych (fluorouracyl, epirubicyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, docetaksel, karboplatyna) oszacowano na podstawie komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych oraz chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2026 r. (wartości ze stycznia 2026 r.; *DGL 26/03/2026*). Wykorzystywane ceny jednostkowe oraz składowe koszty leczenia w przeliczeniu na cykl zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Koszty jednostkowe substancji stosowanych w ramach chemioterapii w leczeniu neoadjuwantowym (*DGL 26/03/2026, CEM Perjeta Phesgo 2026*).

Substancja czynna	Koszt jednostkowy za mg [zł]	Koszt na cykl leczenia [zł]
docetaksel	1,4253 zł	244,77 zł
docetaksel (stosowany z karboplatiną)	1,4253 zł	183,58 zł
doksorubicyna (w schematach zawierających fluorouracyl)	0,7732 zł	66,39 zł
doksorubicyna (w schematach nie zawierających fluorouracylu)	0,7732 zł	79,67 zł

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Substancja czynna	Koszt jednostkowy za mg [zł]	Koszt na cykl leczenia [zł]
epirubicyna	2,6175 zł	539,43 zł
cyklofosfamid	0,0425 zł	43,83 zł
fluorouracyl	0,0130 zł	13,42 zł
karboplatyna	0,2568 zł	166,91 zł

Powyższe koszty naliczono w modelu ekonomicznym u pacjentek bez uprzedniej terapii neoadjuwantowej.

3.8.2 Koszty podania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. W poniższej tabeli przedstawiono świadczenia, w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania (w ramach programu lekowego lub chemioterapii) leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 19. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego oraz w ramach chemioterapii.

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość pkt rozliczeniowego*	Koszt świadczenia [zł]
Świadczenia stosowane w ramach programu lekowego (NFZ 17/2026/DGL)			
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	497,90	1,87	931,07
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72		910,17
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16		202,26
Świadczenia stosowane w ramach chemioterapii (NFZ 16/2026/DGL)			
hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,87	729,30

*Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych przyjęto na poziomie 1,87 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.4.2025).

W analizie założono, że schematy wymagające podania w infuzji dożylniej (Perjeta, TRAS i.v.) są podawane w warunkach hospitalizacji jednodniowej i rozliczane w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Na początkowym etapie leczenia, w każdym z analizowanych schematów leczenia (PERT+TRAS, PHE oraz TRAS) koszty podania rozliczano w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” ze względu na stosowanie w tym okresie chemioterapii: 8 cykli w przypadku chemioterapii opartej o antracykliny lub 6 cykli w przypadku chemioterapii nie opartej o antracykliny, zgodnie z udziałami raportowanymi w badaniu *APHINITY* (por. Rozdział 3.8.1.2).

W okresie po podaniu chemioterapii, **w przypadku podań podskórnych** (produkt Phesgo oraz trastuzumab S.C.), koszty podania naliczano jako ważony koszt przyjęcia pacjenta **w trybie ambulatoryjnym** („przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”) oraz przyjęcia pacjenta **w ramach hospitalizacji** jednodniowej. W analizie przyjęto rozliczenie świadczenia ambulatoryjnego w 90% przypadków podania (oraz 10% podań w formie hospitalizacji), zgodnie z założeniami Wnioskodawcy zastosowanymi także we wnioskach refundacyjnych *Phesgo 2025* (Zlecenie MZ 81/2025) oraz *Tecentriq 2024* (Zlecenie MZ 97/2024).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant z założeniem rozliczenia podań podskórnych w ramach świadczenia ambulatoryjnego w 15% przypadków podania (oraz 85% podań w formie hospitalizacji) - por. Rozdział 5.2.

Ważony koszt podania leków podskórnych (Phesgo oraz TRAS s.c.) oszacowano na 273,05 zł na cykl.

W przypadku schematu PERT+TRAS – ze względu na to, że pertuzumab podawany jest w tym samym dniu co trastuzumab, koszt cyklu podania przyjęto na poziomie wyceny hospitalizacji jednodniowej (910,17 zł) bez względu na rodzaj skojarzonego trastuzumabu.

Koszty hospitalizacji jednodniowej naliczano w każdym dniu podawania leków w cyklu, tj. przez 1 dzień w cyklu podczas leczenia pertuzumabu w fazie podtrzymującej (bez skojarzenia z CTH; zob. Tabela 20).

Tabela 20. Koszt podania leków w schematach PERT+TRAS lub TRAS (NFZ 17/2026/DGL, NFZ 16/2026/DGL).

Interwencja	Liczba dni podania leku w cyklu	Koszt podania leków / cykl (21 dni)
PERT+TRAS (w okresie podawania chemioterapii oraz w leczeniu podtrzymującym)	1	910,17 zł
PHE (w okresie podawania chemioterapii)	1	910,17 zł
PHE (w leczeniu podtrzymującym)	1	273,05 zł

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Interwencja	Liczba dni podania leku w cyklu	Koszt podania leków / cykl (21 dni)
TRAS (i.v.) (w okresie podawania chemioterapii oraz w leczeniu podtrzymującym)	1	729,30 zł
TRAS s.c. (w okresie podawania chemioterapii)	1	910,17 zł
TRAS s.c. (w leczeniu podtrzymującym)	1	273,05 zł

3.8.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii

Na koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia pertuzumabem składają się wizyty monitorujące w programie lekowym oraz ryczałt za diagnostykę w programie. Zgodnie z projektem opisu wnioskowanego programu lekowego (por. *APD Perjeta Phesgo 2026*), monitorowanie leczenia pertuzumabem będzie wymagać wykonania badań nie częściej niż co 3 tygodnie. W związku z powyższym założono, że wizyty monitorujące i skierowanie na badania diagnostyczne mogą być zrealizowane w ramach świadczenia związanego z podaniem pertuzumabu, rozliczanego co 21 dni (zob. Rozdział 3.8.2). Z tego powodu w ramach kosztu monitorowania nie było konieczne doliczanie dodatkowych wizyt.

Zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego jest zbliżony do diagnostyki rozliczanej w ramach obowiązującego programu lekowego (zał. B.9.FM do *MZ 17/03/2026*) w leczeniu adjuwantowym i neoadjuwantowym HER2+ raka piersi. W związku z tym, kwotę rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia chorych na raka piersi w rozpatrywanym wskazaniu przyjęto na poziomie wyceny świadczenia 5.08.08.0000015 „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego HER2+ raka piersi”, tj. 6 003,82 zł rocznie (*NFZ 11/2026/DGL, AOTMiT WT.543.4.2025*).

W przypadku leczenia trastuzumabem w formie dożylniej, koszty diagnostyki w ramach katalogu chemioterapii naliczono jako świadczenie 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii”. Koszt jednostkowy świadczenia wynosi 505,65 zł raz na 3 miesiące (*NFZ 71/2025/DGL, AOTMiT WT.543.4.2025*). W tabeli poniżej zestawiono koszty diagnostyki naliczane w analizie.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 21. Koszty świadczeń w ramach diagnostyki i monitorowania pacjentek przed progresją choroby w programie leczenia raka piersi (NFZ 11/2026/DGL) oraz w ramach katalogu chemioterapii (NFZ 71/2025/DGL).

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość pkt rozliczeniowego*	Okresowy koszt świadczenia [zł]	Koszt świadczenia na cykl [zł]
Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego HER2+ raka piersi	3 210,60 (rocznie)	1,87	6 003,82 zł (rocznie)	345,19 zł/cykl
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4 (raz na 3 miesiące)		505,65 zł (raz na 3 miesiące)	116,29 zł/cykl

*Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych przyjęto na poziomie 1,87 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.4.2025).

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt roczny jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjentek w programie. W przeliczeniu na 3-tygodniowy cykl leczenia, koszt diagnostyki w programie lekowym wynosi 345,19 zł, natomiast w leczeniu w ramach katalogu chemioterapii jest to 116,29 zł/cykl.

Koszty monitorowania i diagnostyki naliczono w modelu w okresie pozostawiania chorych na terapii (neo)adjuwantowej.

3.8.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub cięższym, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentek w przynajmniej jednym ramieniu w badaniu *APHINITY* (w podgrupie z zajętych węzłami chłonnymi). Uwzględniono najczęstsze zdarzenia niepożądane, jako generujące największy wpływ na wydatki płatnika – zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3 lub cięższym wymagają specjalistycznego leczenia (*Potemski 2015*), co znajduje przełożenie na koszty leczenia pacjenta.

Poniższa tabela przedstawia koszty leczenia jednego epizodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia wymagających hospitalizacji, uwzględnionych w analizie.

Tabela 22. Jednostkowe koszty hospitalizacji związanej z leczeniem zdarzeń niepożądanych (*statystyki.nfz.gov.pl*).

Zdarzenie niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Wartość pkt rozliczeniowego*	Wycena hospitalizacji
Anemia, leukopenia, neutropenia, gorączka neutropeniczna	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	55 077	11 612	1,96	12 834,77 zł
	S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	67 076	4 062		

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Zdarzenie niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Wartość pkt rozliczeniowego*	Wycena hospitalizacji
Zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF)	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	19 498	798		
	P21 Choroby serca	36 987	3 221		6 313,49 zł

*Aktualną średnią cenę punktu w zakresie świadczeń ambulatoryjnych przyjęto na poziomie 1,86 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.4.2025).

W analizie założono, że wystąpienie niektórych zdarzeń niepożądanych (zmęczenie, obniżony poziom neutrofili, obniżony poziom białych krwinek, biegunka) nie będzie wymagało hospitalizacji i przypisano im koszty świadczenia specjalistycznego z zakresu leczenia ambulatoryjnego („Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”, NFZ 132/2024/DSOZ).

Tabela 23. Koszt AEs uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie (NFZ 132/2024/DSOZ).

Zdarzenie niepożądane	Typ świadczenia	Wartość punktowa	Wartość pkt rozliczeniowego*	Wycena świadczenia
Zmęczenie	porada ambulatoryjna W11	44	1,86	81,84 zł
Obniżony poziom neutrofili				
Obniżony poziom białych krwinek				
Biegunka				

*Aktualną średnią cenę punktu w zakresie świadczeń ambulatoryjnych przyjęto na poziomie 1,86 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.4.2025).

Przyjmując powyższe koszty jednostkowe oraz częstości występowania poszczególnych zdarzeń opisane w Rozdziale 3.6.5 wyznaczono średni całkowity koszt leczenia AEs u jednej pacjentki w ramieniu interwencji (PERT+TRAS) oraz komparatora (TRAS). Biorąc pod uwagę porównywalny profil bezpieczeństwa stosowania terapii PHE oraz terapii PERT+TRAS (por. Rozdział 2.2 oraz AKL *Perjeta Phesgo* 2026) przyjęto, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w rozpatrywanym wskazaniu dla obu wnioskowanych interwencji (PERT+TRAS i PHE) będą tożsame. W poniższej tabeli zestawiono wynikowe wartości.

Tabela 24. Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na pacjenta.

Interwencja	Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych na pacjenta
PERT+TRAS	916,59 zł
PHE	916,59 zł
TRAS	929,13 zł

Powyższy koszt naliczano jednorazowo w pierwszym miesiącu (cyklu) modelu.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

3.8.5 Koszty monitorowania w stanie wolnym od choroby

Dane dotyczące zużycia zasobów w ramach opieki podtrzymującej związanej z monitorowaniem choroby w stanie iDFS przyjęto zgodnie z założeniami modelu globalnego. W oszacowaniach nie uwzględniano kosztów wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz świadczeń pielęgniarstwa, gdyż zgodnie z zasadami rozliczania świadczeń z zakresu POZ, wizyty u lekarza pierwszego kontaktu są rozliczane poprzez stałą stawkę kapitulacyjną na ubezpieczonego, niezależną od liczby udzielonych porad. Koszty porady onkologicznej przyjęto na poziomie wyceny świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” z katalogu AOS (NFZ 132/2024/DSOZ), wycenionej na 140 zł. Badanie ECHO może zostać rozliczone w ramach świadczenia „W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu” z katalogu AOS (193 zł). Kalkulację kosztów miesięcznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Koszty monitorowania w stanie iDFS (NFZ 132/2024/DSOZ, AOTMiT WT.543.4.2025, MZ 17/03/2026).

Lata	Świadczenie	Wartość punktowa	Wartość pkt rozliczeniowego*	Wycena jednostkowa [zł]	Liczba świadczeń / rok	Koszt / miesiąc [zł]
Rok 1-2	Porada onkologiczna	75	1,86		2	23,25
	Mammografia piersi	(rozliczenie w ramach porady onkologicznej)	-	-	1	-
	ECHO	96	1,86		4	64,48
	Terapia hormonalna**	-	dawka dzienna: 20 mg	20,34 zł/opak.	0,66	13,63
	Koszty miesięczne (łącznie)	-	-	-	-	101,36
Lata 3-5	Wizyta u lekarza POZ	(rozliczenie poprzez stawkę kapitulacyjną)	-	-	2	-
	Terapia hormonalna**	-	dawka dzienna: 20 mg	20,34 zł/opak.	-	13,63
>5 lat	Wizyta u lekarza POZ	(rozliczenie poprzez stawkę kapitulacyjną)	-	-	1	-

*Aktualną średnią cenę punktu w zakresie świadczeń ambulatoryjnych przyjęto na poziomie 1,86 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.4.2025).

** Cenę leczenia hormonalnego wyznaczono w oparciu o badanie APHINITY (pacjentki leczone tamoksyfemem (66%), dawkowanie zgodne z ChPL, okres leczenia: 5 lat), oraz cenę z katalogu leków aptecznych obwieszczenia Ministra Zdrowia (kat. A1, MZ 17/03/2026).

Średni miesięczny koszt monitorowania pacjentek wolnych od wznowy oszacowano na 101 zł w pierwszych dwóch latach po zakończeniu leczenia. W okresie od 3 do 5 roku terapii średni miesięczny koszt monitorowania pacjentek w stanie iDFS wyniósł 14zł. Dodatkowo, w okresie >3 roku leczenia, pacjentki znajdują się pod opieką lekarza POZ (rozliczenie poprzez stawkę kapitulacyjną).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

3.8.6 Koszty leczenia po wystąpieniu wznowy raka piersi

Jednostkowe koszty lekowe produktów leczniczych stosowanych po wystąpieniu wznowy raka piersi wyznaczono w oparciu o najnowsze dane źródłowe. W przypadku trastuzumabu emtanzyna był to raport refundacyjny dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-czerwiec 2025 r. (NFZ 03/09/2025) oraz Uchwały Rady NFZ z dnia 24.10.2025 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2025 r. (UR NFZ 24/10/2025).

Koszty kapecytabiny, trastuzumabu podawanego w formie dożylnej oraz docetakselu wyznaczono na podstawie komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych oraz chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2026 r. (wartość dla stycznia 2026 r.; DGL 26/03/2026). Koszt lapatynibu wyznaczono na podstawie komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych oraz chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2025 r. (wartość dla grudnia 2026 r.; DGL 26/02/2026), ze względu na brak jego uwzględnienia w najnowszym komunikacie DGL przez brak refundacji produktu biopodobnego od 1 stycznia 2026 r. (MZ 17/03/2026). Uwzględnienie powyższego źródła stanowi jednak wystarczające przybliżenie ceny lapatynibu oraz jest podejściem konserwatywnym.

Koszty jednostkowe pertuzumabu i.v. (produkt Perjeta) oraz koszty jednostkowe trastuzumabu s.c. (Herceptin) przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy. W poniższej tabeli zestawiono koszty wykorzystywane w analizie kosztów po wystąpieniu wznowy.

Tabela 26. Koszty jednostkowe substancji czynnych wykorzystywanych w leczeniu raka piersi po wystąpieniu wznowy.

substancja czynna	Ceny jednostkowe za mg [zł]	źródło
		NFZ 03/09/2025, UR NFZ 24/10/2025
lapatinib	0,1304 zł	DGL 26/02/2026
kapecytabina	0,0027 zł	
trastuzumab i.v.	1,3904 zł	DGL 26/03/2026
docetaksel	1,4253 zł	
pertuzumab i.v. (Perjeta)		
trastuzumab s.c. (Herceptin)		dane Wnioskodawcy

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Poza kosztami leków uwzględniono również koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia, tj.: ryczałt za diagnostykę w programie dla terapii anty-HER2 (NFZ 11/2026/DGL) oraz w ramach katalogu chemioterapii jako świadczenie okresowej oceny skuteczności chemioterapii (NFZ 71/2025/DGL).

W modelu uwzględniono koszty leczenia wznowy miejscowej oraz maksymalnie dwie linie leczenia systemowego uogólnionej wznowy raka piersi (mBC). W poniższych punktach podsumowano główne założenia kalkulacji kosztów, natomiast w związku z dużą ilością szczegółowych danych i obliczeń, szczegóły przedstawiono w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego (arkusz 'Supportive Care Cost').

Oszacowanie kosztów leczenia pierwszej i drugiej linii mBC przeprowadzono oddzielnie dla populacji z wczesną wznową raka piersi (do 12 miesięcy od zakończenia pełnego rocznego leczenia okołoperacyjnego, tj. 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) oraz późniejszą wznową. Podział ten był uzasadniony zapisami obecnie obowiązującego programu lekowego (B.9.FM, MZ 17/03/2026), a co za tym idzie: różnymi ścieżkami leczenia ww. podgrup.

Zgodnie z rozpatrywanym programem lekowym, pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksel stanowi standard leczenia pierwszej linii u pacjentek z późną wznową (>12 mies. od zakończenia leczenia okołoperacyjnego anty-HER2), natomiast trastuzumab emtanzyna jest refundowany w polskiej praktyce klinicznej w drugiej linii leczenia, a w pierwszej tylko, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca trastuzumabem i czas od jej zakończenia do nawrotu wynosi nie więcej niż 12 miesięcy lub nawrót wystąpił w jej trakcie.

Zgodnie z warunkami refundacji poszczególnych terapii w Polsce w ramach programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C.50)” oraz w ramach katalogu chemioterapii przyjęto, że:

- **W leczeniu wznowy miejscowej** stosowany jest docetaksel w monoterapii
- **W leczeniu wczesnej wznowy uogólnionej, w pierwszej linii leczenia** stosuje się:
 - lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap) – **34% chorych**,
 - trastuzumab emtanzyna - po uprzedniej terapii przedoperacyjnej lub uzupełniającej trastuzumabem; z nawrotem nie więcej niż 12 miesięcy czas po jej zakończeniu – **62% chorych** (*statystyki.nfz.gov.pl*),
 - klasyczną chemioterapię (docetaksel w monoterapii) – **10% chorych** (AWA Kadcyła 2019).

Zgodnie z opinią eksperta przedstawioną w *AWA Kadcyła 2019*, 10% chorych w pierwszej linii leczenia otrzymuje klasyczną chemioterapię. Spośród pozostałych 90% chorych, udziały stosowania trastuzumabu emtanzyna oraz lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną oszacowano odpowiednio na 62% i 28% na podstawie statystyk NFZ, uwzględniając liczby pacjentek nowo włączanych na leczenie z okresu od 01.2020 do 02.2022 roku, tj.: w okresie, gdy obie powyższe terapie były refundowane wyłącznie w stadium zaawansowanym raka piersi.

Należy także zauważyć, że pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem nie jest refundowany w przypadku wznów <12 mies. od zakończenia leczenia uzupełniającego.

- **W leczeniu wczesnej wznowy uogólnionej, w drugiej linii leczenia** stosuje się:
 - chemioterapię (kapecytabina w monoterapii) - 38% chorych
 - lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap) – w przypadku pacjentek uprzednio leczonych trastuzumabem emtanzyna – 62% chorych.

Stosowanie terapii lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną przyjęto u chorych, którzy w 1L mBC w subpopulacji z wczesną wznową otrzymali terapię lekiem Kadcyła (62% chorych). W przypadku pozostałych pacjentek (38% chorych) założono, że będą oni leczeni kapecytabiną w monoterapii.

Na rozpatrywanym etapie nie uwzględniono innych terapii ze względu na brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do leczenia anty-HER2 w programie lekowym, w szczególności brak możliwości zastosowania PERT+TRAS+DOC ze względu na linię leczenia oraz wczesną wznowę, brak możliwości podania TRAS ze względu na uprzednie zastosowanie trastuzumabu w leczeniu wczesnego raka piersi;

- **W leczeniu późniejszych wznów uogólnionych, w pierwszej linii leczenia** stosuje się:
 - pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (PERT+TRAS+DOC) - ■■■■ chorych oraz
 - trastuzumab (IV) z docetakselem u pozostałych pacjentek – ■■■■ chorych.

Udział terapii pertuzumabem wyznaczono przy zgodnie z statystykami NFZ (liczba nowych pacjentek włączanych na pertuzumab w 2019 roku, gdy refundacja dotyczyła wyłącznie mBC) oraz *BIA Perjeta 2015* (liczebność populacji docelowej dla pertuzumabu w mBC). U pozostałych pacjentek przyjęto stosowanie trastuzumabu w formie dożylniej z docetakselem. Zastosowanie trastuzumabu w formie podskórnej nie jest możliwe w tym wskazaniu ze względu na kryterium włączenia dotyczące braku uprzedniego leczenia trastuzumabem (B.9.FM, MZ 17/03/2026). Udziały produktów Phesgo i Perjeta przyjęto zgodnie z prognozowanymi przez Wnioskodawcę

wartościami dla 2 roku analizy wpływu na budżet we wnioskowanym wskazaniu (Phesgo, Perjeta spośród włączanych na terapię pertuzumabem; BIA Perjeta Phesgo 2026)

- W leczeniu późniejszych wznów uogólnionych, w drugiej linii leczenia stosuje się:
 - lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap) – 28% chorych,
 - trastuzumab emtanzyna – 62% chorych
 - klasyczna chemioterapia (kapecytabina w monoterapii) – 10% chorych.

Udziały pacjentek stosujących powyższe schematy przyjęto jako tożsame udziałom oszacowanym w leczeniu 1L mBC w subpopulacji z wczesną wznową. Na rozpatrywanym etapie nie uwzględniono możliwości stosowania TRAS w programie B.9 ze względu na jego uprzednie zastosowanie w leczeniu wczesnego raka piersi.

W analizie kosztów leczenia po wystąpieniu wznowy przyjęto następujące założenia:

- Schematy dawkowania oraz średnie czasy stosowania poszczególnych substancji czynnych oszacowano na podstawie osiowych badań RCT (PERT+TRAS+DOC: badanie CLEOPATRA, Lap+Kap oraz Kadcyła – badanie EMILIA) lub ogólnych zaleceń (chemioterapia)
- W kalkulacji kosztu terapii PERT+TRAS+DOC uwzględniono stosowanie produktu Phesgo oraz produktu Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem zgodnie z docelowymi udziałami analizy wpływu na budżet spośród stosujących pertuzumab (Phesgo, BIA Perjeta Phesgo 2026).

W modelowaniu kosztów leczenia wznowy miejscowej oraz wznowy uogólnionej w pierwszej i drugiej linii leczenia (w subpopulacjach z wczesną i z późną wznową po leczeniu adjuwantowym) nie uwzględniono niektórych innowacyjnych terapii:

- tukatynibu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w trzeciej lub czwartej linii leczenia HER2+ mBC, a w drugiej tylko w przypadku, gdy w pierwszej linii stosowano trastuzumab +/- pertuzumab albo trastuzumab emtanzyna
- trastuzumabu derukstekan stosowanego w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii leczenia HER2+ mBC,

dostępnych obecnie w ramach programu B.9.FM (MZ 17/03/2026), co stanowi ograniczenie analizy (por. Rozdział 8). Dane kliniczne przyjęte w analizie oparte zostały o wyniki badania CLEOPATRA (terapia PERT+TRAS+DOC) oraz badania EMILIA (terapia lekiem Kadcyła), które były prowadzone w okresie, gdy żadna z pominiętych w analizie terapii (tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną oraz

trastuzumab derukstekan) nie była stosowana w praktyce klinicznej. Z tego względu, przyjęta metodyka pozwala na zachowanie spójności z wynikami klinicznymi oraz stanowi podejście konserwatywne ze względu na wysokie koszty związane ze stosowaniem terapii tukatynibem i trastuzumabem derukstekan.

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie średniego miesięcznego kosztu leczenia wznowy (uwzględniono koszty lekowe oraz koszty podania i diagnostyki), w podziale na rodzaj i czas do wystąpienia wznowy oraz fazę leczenia choroby zaawansowanej. W związku z dużą ilością szczegółowych danych i obliczeń, szczegóły kalkulacji przedstawiono w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego (arkusz 'Supportive Care Cost').

Tabela 27. Oszacowanie średniego miesięcznego kosztu leczenia wznowy raka piersi.

Stan zdrowotny	Miesięczne koszty leczenia [zł]
Wznowa miejscowa	1 580,37 zł
Wznowa uogólniona (mBC), 1. linia leczenia (pacjentki z wczesną wznową)	12 204,74 zł
Wznowa uogólniona (mBC), 2. linia leczenia (pacjentki z wczesną wznową)	3 925,93 zł
Wznowa uogólniona (mBC), 1. linia leczenia (pacjentki z późniejszą wznową)	11 347,82 zł
Wznowa uogólniona (mBC), 2. linia leczenia (pacjentki z późniejszą wznową)	12 131,38 zł

Oszacowane koszty naliczono w okresie przebywania pacjentek w stanach zdrowotnych odpowiadających poszczególnym fazom leczenia.

3.8.7 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbyna się ona w specjalistycznych ośrodkach obejmujących zazwyczaj hospicja czy oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach.

Koszty opieki terminalnej oszacowano na podstawie raportu w sprawie ustalenia taryfy świadczeń AOT-MiT WT.521.5.2022 dotyczącego ustalenia wyceny świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono oszacowanie kosztów w zależności od formy opieki paliatywnej.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Opieka paliatywna w oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym

W przypadku opieki paliatywnej na oddziałach medycyny paliatywnej bądź hospicjum stacjonarnego lub w ramach hospicjum domowego konieczne jest przeprowadzenie kwalifikacji pacjenta. W ramach analizy AOTMiT uwzględniono koszty związane z infrastrukturą, wynagrodzeniami, transportem oraz wynagrodzeniami za czas dojazdu. Szczegółowe zestawienie kosztów przedstawiano w poniższej tabeli.

Tabela 28. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

Kategoria kosztowa	Porada kwalifikacyjna do oddziału medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnego	Porada kwalifikacyjna do hospicjum domowego
Infrastruktura	48,78 zł	8,13 zł
Wynagrodzenie	127,36 zł	136,35 zł
Transport	nd.	30,30 zł
Wynagrodzenie za czas dojazdu	nd.	104,99 zł
łącznie koszt	176,14 zł	279,77 zł

Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej na oddziałach medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnego oszacowano na 176,14 zł, a do hospicjum domowego – 279,77 zł. W oszacowaniu przyjęto, że porada kwalifikacyjna będzie wykonywana jednorazowo przed rozpoczęciem opieki końca życia.

W kolejnym kroku określono wydatki związane z przebywaniem pacjentek w oddziale bądź hospicjum w przeliczeniu na osobodzień.

Poszczególne kategorie kosztowe przedstawiono w Tabeli 29.

Tabela 29. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

Kategoria kosztowa	Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	Hospicjum domowe
Pobyt	656,12 zł	94,56 zł
Leki	23,13 zł	0,25 zł
Wyroby medyczne	5,91 zł	1,89 zł
Procedury medyczne	18,23 zł	0,58 zł
Wolontariusze	23,43 zł	nd.
Transport	nd.	11,78 zł
łącznie koszt	726,82 zł	109,05 zł

W analizie AOTMiT koszt osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum domowym oszacowano na 726,82 zł, natomiast osobodzień w hospicjum domowym obliczono na 109,05 zł.

Średnią liczbę osobodni określono na podstawie danych z AOTMiT WT.521.5.2022 o strukturze długości pobytu pacjentek w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym w latach 2017–2022 (zob. Tabela 30).

Tabela 30. Czas pobytu pacjentek w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

Długość pobytu	Liczba pacjentek	
	Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	Hospicjum domowe
30 dni	26 904	22 483
60 dni	4 834	10 164
90 dni	1 789	5 765
120 dni	937	3 924
150 dni	522	2 764
180 dni	351	2 230
210 dni	262	1 750
240 dni	188	1 483
270 dni	146	1 342
300 dni	120	1 258
330 dni	107	1 512
365 dni	413	6 120
Średni ważony czas pobytu	51,2 dni	119,8 dni

Średnia liczba osobodni w oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym w latach 2017–2022 wynosiła 51,2 dni, natomiast w hospicjum domowym – 119,8 dni.

W przypadku pacjentek otrzymujących opiekę końca życia w oddziałach medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym uwzględniono koszty związane z żywieniem dojelitowym oraz żywieniem pozajelitowym u pacjentek, którzy nie są w stanie odżywiać się samodzielnie. W analizie AOTMiT WT.521.5.2022 koszt żywienia dojelitowego oszacowano na 184,68 zł, natomiast koszt kompletnego żywienia pozajelitowego na 369,36 zł.

Do oszacowania liczby świadczeń związanych z żywieniem dojelitowym pacjentek w trakcie opieki terminalnej wykorzystano dane Krajowego Rejestru Nowotworów o liczbie zgonów w 2023 r. z powodu

chorób nowotworowych (KRN 2024). W obliczeniach założono, że świadczenia związane z żywieniem pacjentek inną drogą niż doustną będą dotyczyły wyłącznie pacjentek z nowotworami jamy ustnej, gardła, przełyku, głowy i szyi, którym odpowiadają kody ICD-10: C00-C15. Łączna liczba zgonów z powodu chorób nowotworowych wynosiła 89 066, w tym 4 586 (5,1%) zgonów dotyczyła chorób nowotworowych o kodach ICD-10: C00-C15. Jako że średnia liczba osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym wynosiła 51,2 dni oszacowano, że średnia liczba świadczeń związanych z żywieniem dojelitowym wynosi 2,6.

W badaniu *Domagała 2019* określono, że kompleksowe żywienie pozajelitowe może być stosowane przez nie więcej niż 2 miesiące. Na podstawie danych o strukturze długości pobytu pacjentek w oddziale medycyny paliatywnej bądź hospicjum stacjonarnym (zob. Tabela 30) oszacowano, że kompletne żywienie pozajelitowe otrzyma 13,2% pacjentek, co przekłada się na średnie zużycie 6,8 świadczeń związanych z żywieniem. Podsumowanie kosztów opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym.

Nazwa świadczenia	Koszt [zł]	Liczba świadczeń	Koszt całkowity
Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne			
Porada kwalifikacyjna do oddziału medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnego	176 zł	1	176 zł
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym	727 zł	51,2	37 236 zł
Żywienie dojelitowe	185 zł	2,6	487 zł
Kompletne żywienie pozajelitowe	369 zł	6,8	2 502 zł
Całkowity koszt opieki paliatywnej			40 401 zł
Hospicjum domowe			
Porada kwalifikacyjna do hospicjum domowego	280 zł	1	280 zł
Osobodzeń w hospicjum domowym	109 zł	119,8	13 069 zł
Całkowity koszt opieki paliatywnej			13 349 zł

Całkowity koszt opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym oszacowano na 40 401 zł, natomiast dla hospicjum domowego obliczono całkowity koszt równy 13 349 zł.

Opieka paliatywna w poradni medycyny paliatywnej

Koszty związane ze świadczeniami w ramach poradni medycyny paliatywnej w analizie AOTMiT WT.521.5.2022 oszacowano na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia do 30.06.2024 r. Szczegółowe zestawienie świadczeń składających się na opiekę paliatywną wraz z kosztami przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej.

Nazwa świadczenia	Infrastruktura	Wynagrodzenia	Leki	Procedury medyczne	Wyroby medyczne	Całkowity koszt
Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej	32,52 zł	96,81 zł	7,55 zł	11,87 zł	2,61 zł	151,36 zł
Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej	32,52 zł	48,04 zł	7,24 zł	11,11 zł	18,77 zł	117,68 zł
Porada psychologa w poradni medycyny paliatywnej	48,78 zł	62,55 zł	–	–	0,62 zł	111,95 zł
Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej	56,91 zł	117,48 zł	–	–	–	174,39 zł

Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej rozliczana jest jednorazowo przy przyjęciu pacjenta do poradni. Częstość wykonywania pozostałych świadczeń określono na podstawie Uchwał Rady NFZ z 2.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 02/04/2024), zawierającego dane o liczbie wizyt i porad w ramach poradni medycyny paliatywnej (Tabela 45).

Tabela 33. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. UR NFZ 02/04/2024)

Kategoria	Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej	Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej
Liczba świadczeń	50 479	318
Liczba świadczeniobiorców	11 392	97
Liczba świadczeń na jednego świadczeniobiorcę	4,4	3,3

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

W kalkulacjach przyjęto również założenie, że 50% pacjentek otrzymujących poradę lekarską w skorzysta z porady psychologa. Podsumowanie kosztów opieki paliatywnej w poradni medycyny paliatywnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej.

Nazwa świadczenia	Koszt [zł]	Liczba świadczeń	Koszt całkowity
Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej	151 zł	4,4	671 zł
Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej	118 zł	3,3	386 zł
Porada psychologa w poradni medycyny paliatywnej	112 zł	2,2	248 zł
Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej	174 zł	1	174 zł
Całkowity koszt opieki paliatywnej			1 479 zł

Koszt opieki końca życia

Poniżej przedstawiono uśredniony koszt opieki końca życia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego. Na podstawie liczby osób, którym udzielono świadczenia zamieszczone w Uchwale Rady NFZ z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 02/04/2024) określono u jakiego odsetka pacjentek stosowane są poszczególne formy opieki paliatywnej, co przedstawiano w Tabeli 35.

Tabela 35. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (UR NFZ 02/04/2024).

Forma opieki paliatywnej	Liczba osób, którym udzielono świadczeń w 2023 r.	Udział
Oddział medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarne	42 485	34,9%
Poradnia medycyny paliatywnej	11 780	9,7%
Hospicjum domowe	67 401	55,4%
Łącznie	121 666	100%

Z uzyskanych danych wynika, że w 2023 r. ponad połowa pacjentek otrzymała opiekę paliatywną w warunkach domowych.

Powyższe udziały wykorzystano do obliczenia średniego kosztu opieki terminalnej w Polsce, co przedstawiano w poniższej tabeli.

Tabela 36. Koszt opieki paliatywnej w Polsce.

Forma opieki paliatywnej	Udział	Całkowity koszt opieki
Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	34,9%	40 401,35 zł
Poradnia medycyny paliatywnej	9,7%	13 348,87 zł
Hospicjum domowe	55,4%	1 478,91 zł
Średni koszt opieki paliatywnej		21 646,15 zł

Koszt opieki paliatywnej w Polsce oszacowano na 21 646,15 zł i był naliczany w modelu ekonomicznym jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta.

4 Walidacja modelu

4.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- Zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY)

- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 7.1.

4.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania pertuzumabu we wskazaniu adjuwantowego leczenia raka piersi (Rozdział 11.3). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 9).

4.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej, przebieg krzywych OS oraz iDFS, wykorzystywanych w modelu ekonomicznym zestawiono z odpowiednimi krzywymi uzyskanymi w innych badaniach klinicznych, co pozwoliło na weryfikację poprawności przeprowadzonego modelowania.

Walidacja przebiegu krzywych OS

W modelowaniu przeżycia całkowitego, krzywe OS w kolejnych etapach leczenia wyznaczono w oparciu o śmiertelność w populacji ogólnej oraz badania: *EMILIA* (Verma 2012), *CLEOPATRA* (Swain 2015) oraz *M77001* (Marty 2005).

Wyniki modelowania dla terapii PERT+TRAS oraz dla terapii TRAS zestawiono z najnowszymi krzywymi OS uzyskanymi w badaniu *APHINITY* (mediana obserwacji: 11,4 miesiąca, dane niepublikowane, Roche 2026).

Tabela 37. Walidacja zewnętrzna - porównanie krzywych OS modelu ekonomicznego z krzywymi OS badania *APHINITY*.

rok	PERT+TRAS			TRAS		
	OS (KM <i>APHINITY</i>)	OS (model)	różnica model vs KM (p.p.)	OS (KM <i>APHINITY</i>)	OS (model)	różnica model vs KM (p.p.)
0			-			-

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

rok	PERT+TRAS			TRAS		
	OS (KM <i>APHINITY</i>)	OS (model)	różnica model vs KM (p.p.)	OS (KM <i>APHINITY</i>)	OS (model)	różnica model vs KM (p.p.)
1	■	■	0,4 p.p.	■	■	0,1 p.p.
2	■	■	0,5 p.p.	■	■	0,7 p.p.
3	■	■	0,7 p.p.	■	■	1,0 p.p.
4	■	■	1,0 p.p.	■	■	1,4 p.p.
5	■	■	1,1 p.p.	■	■	1,1 p.p.
6	■	■	0,9 p.p.	■	■	0,7 p.p.
7	■	■	0,6 p.p.	■	■	0,5 p.p.
8	■	■	0,9 p.p.	■	■	-0,1 p.p.
9	■	■	0,6 p.p.	■	■	-0,5 p.p.
10	■	■	0,2 p.p.	■	■	-0,4 p.p.
10,3	■	■	0,3 p.p.	■	■	0,1 p.p.

Analizując powyższe zestawienie należy stwierdzić, że zastosowane w modelu krzywe OS są zbliżone do uzyskanych w badaniu *APHINITY* zarówno w ramieniu PERT+TRAS, jak i komparatora (terapia TRAS). Różnice w odsetkach pacjentek z przeżyciem całkowitym wahają się w obrębie 1 punktu procentowego, a maksymalna różnica wynosi 1,4 p.p. Bezwzględna różnica między projekcją modelu ekonomicznego a estymatorem KM OS z badania rejestracyjnego w horyzoncie ≥ 10 lat nie przekracza 0,4 p.p. Z tego względu należy stwierdzić, że modelowane krzywe OS są spójne z badaniem *APHINITY*.

Porównanie krzywych OS wykorzystywanych w modelu oraz krzywych OS z badania *APHINITY* przedstawiono także na wykresie poniżej.

Wykres 10. Walidacja zewnętrzna dla terapii PERT+TRAS (krzywa zielona i niebieska) oraz terapii TRAS (krzywa czerwona i fioletowa) - porównanie krzywych OS modelu ekonomicznego z krzywymi OS badania *APHINITY*.



Walidacja odsetków iDFS i OS w perspektywie 10-letniej

W ramach dalszej walidacji zewnętrznej zestawiono modelowane w niniejszej analizie 10-letnie odsetki pacjentek w stanie iDFS oraz 10-letnie odsetki przeżycia (OS) względem odsetków (odpowiednio DFS i OS) raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych dla komparatora analizy (terapia TRAS), tj.: badania *HERA* (Cameron 2017), badania *BCIRG 006* (Slamon 2015), badania *NSABP B-31* (Perez 2014) oraz badania *NCCTG N9831* (Perez 2014); ze względu na brak analogicznych długookresowych danych dla wnioskowanej technologii, walidacja krzywych w ramieniu PERT+TRAS nie była możliwa.

Odsetki DFS i OS przedstawiono poniżej w podgrupach względem zajętości węzłów chłonnych oraz (w niektórych badaniach) zastosowanej chemioterapii skojarzonej z trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym.

Tabela 38. Porównanie 10-letnich odsetków DFS w modelu ekonomicznym (ramię komparatora) z innymi długookresowymi badaniami dla TRAS.

model ekonomiczny	HERA (Cameron 2017)	BCIRG 006 (Slamon 2015)	NSABP B-31 & NCCTG N9831 (Perez 2014)
	74,5% [N+ (1-3 węzły)]	69,6% [N+, schemat AC->TH]	77,5% [N-/N+ (0-3 węzły)]

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

	model ekonomiczny	HERA (Cameron 2017)	BCIRG 006 (Slamon 2015)	NSABP B-31 & NCCTG N9831 (Perez 2014)
10-letni odsetek pacjentek z DFS*	-	54,5% [N+ (4+ węzły)]	68,4% [N+, schemat TCH]	71,0% [N+ (4-9 węzłów)]
oraz subpopulacja	-	-	-	62,4% [N+ (10+ węzłów)]

* W modelu ekonomicznym, zgodnie z *APHINITY* bazowano na odmiennym punkcie końcowym (iDFS, zamiast DFS) względem starszych badań (HERA, BCIRG 006, NSABP B-31, NCCTG N9831) co wiązało się z różnicami w definicjach wystąpienia zdarzenia. TH - ; AC - ; TCH - ;

W kontekście udziałów pacjentek z przeżyciem wolnym od choroby (DFS), wartości uzyskane w modelu (iDFS = █████) były wyższe od raportowanych w pozostałych badaniach, tj.: *HERA*, *BCIRG 006*, *NSABP B-31*, *NCCTG N9831*. Minimalna wartość DFS wyniosła 54,5% (badanie *HERA*) w subpopulacji N+ (4+ węzły), a maksymalna wartość DFS wynosiła 77,5% (badania *NSABP B-31* i *NCCTG N9831*) – przy czym dotyczyła ona szerszej subpopulacji pacjentek (N- lub N+ (0-3 węzły)).

Obserwowane różnice mogą wynikać z rozbieżności w charakterystyce populacji pacjentek poddawanych leczeniu w porównywanych badaniach, jak również postępu w zakresie optymalizacji leczenia okołoooperacyjnego (np. schematów chemioterapii). Dodatkowo należy zauważyć, że definicja rozpatrywanego punktu końcowego w badaniu *APHINITY* jest węższa względem pozostałych badań (iDFS vs DFS), co może przekładać się na wyższe odsetki pacjentek wolnych od choroby w modelu. Abstrahując od powyższych argumentów, wyższy odsetek pacjentek DFS w ramieniu TRAS stanowi wynik konserwatywny względem pozostałych badań długookresowych.

Tabela 39. Porównanie 10-letnich odsetków OS w modelu ekonomicznym (ramię komparatora) z innymi długookresowymi badaniami dla TRAS.

	model ekonomiczny	HERA (Cameron 2017)	BCIRG 006 (Slamon 2015)	NSABP B-31 & NCCTG N9831 (Perez 2014)
	█████	80,7% [dowolne N]	85,9% [dowolne N, AC->TH]	84,0% [dowolne N]
	█████	-	83,3% [dowolne N, TCH]	89,0% [N-/N+ (0-3 węzły)]
10-letni OS	-	-	-	79,2% [N+ (4-9 węzłów)]
	-	-	-	71,7% [N+ (10+ węzłów)]

W kontekście porównania odsetków OS dla terapii TRAS, zgodnie z zestawieniem w tabeli powyżej (Tabela 39) wykorzystywane w modelowaniu ekonomicznym odsetki OS (█████) były wyższe, choć zbliżone do wartości uzyskanych w innych badaniach długookresowych: min. OS: 71,7% - w subpopulacji [N+ (10+

węzłów)]; max. OS: 89,0% - w subpopulacji [N-/N+ (0-3 węzły)]. Powyższe różnice można uzasadnić postępem, jaki dokonał się w ostatnich latach w zakresie leczenia choroby zaawansowanej (m.in. wprowadzenie przełomowych, wydłużających przeżycia terapii pertuzumabem i trastuzumabem emtanzyną). Badanie *APHINITY* prowadzone było w późniejszym okresie względem pozostałych badań klinicznych zestawionych w ramach walidacji (*APHINITY*: pacjentki włączani do badania od 2011 roku; pozostałe badania kliniczne długookresowe: pacjentki włączani do badania max. do 2005 roku). Uwzględniając powyższą argumentację możliwa była pozytywna walidacja wykorzystywanych w modelowaniu wartości OS oraz iDFS.

5 Zestawienie parametrów modelu

5.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 40.

Tabela 40. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywotni (49 lat)	Założenie własne, zgodne z AOTMiT 2016
Długość cyklu modelu	1 miesiąc	Założenie modelu
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	AOTMiT 2016
Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej		
Średni wiek	████	Populacja badania APHINITY
Odsetek mężczyzn	████	Populacja badania APHINITY
Średnia masa ciała	████	Populacja badania APHINITY
Średni wzrost	████	Populacja badania APHINITY
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	████	Obliczone w oparciu o wzrost i masę ciała, przy zastosowaniu wzoru Dubois
Klirens kreatyniny	████	Populacja badania APHINITY
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa iDFS dla schematów PERT+TRAS oraz TRAS	krzywe Kaplana-Meiera iDFS z ekstrapolacją log-normalną , dopasowaną do danych 10-letnich z badania APHINITY, skorygowaną o śmiertelność w populacji ogólnej (szczegóły w Rozdziale 3.6.2).	badanie APHINITY
Próg czasu od rozpoczęcia leczenia dla definicji nawrotu wczesnego i późnego	24 miesiące	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do terapii anti-HER2 w Polsce (MZ 17/03/2026)
Schemat leczenia choroby zaawansowanej po wczesnym nawrocie (w tym tempo progresji i śmiertelność)	Schemat przedstawiony na Wykres 4 (str.46)	Badanie EMILIA
Miesięczne ryzyko kolejnego nawrotu u pacjentek, u których nastąpił nawrót lokoregionalna lub przeciwny	0,0076	Hamilton 2015
Odsetek nawrotów przerzutowych wśród nawrotów późnych	████	Badanie APHINITY

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Schemat leczenia choroby zaawansowanej po późnym nawrocie (w tym tempo progresji i śmiertelność)	Schemat przedstawiony na Wykres 7 (str. 49)	Badania <i>CLEOPATRA</i> (dla PERT+TRAS) oraz <i>M77001</i> (dla chemioterapii)
Udział terapii stosowanych u pacjentek w pierwszej oraz drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej	Zestawienie schematów leczenia stosowanych po wystąpieniu wznowy w formie tabelarycznej (Tabela 6)	<i>AWA Kadcyla 2019, statystyki.nfz.gov.pl, BIA Perjeta 2015, MZ 17/03/2026 oraz zał. własne</i>
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3-5. stopniu nasilenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 7)	Badanie <i>APHINITY</i>
Odsetek pacjentek otrzymujących formę podskórną trastuzumabu	trastuzumab w PERT+TRAS: podanie podskórne: 93% podanie dożylne: 7%	terapia PERT+TRAS: <i>AWA Phesgo 2023</i> terapia TRAS: zał. własne – odsetki równe udziałom PERT+TRAS (pertuzumab stanowi terapię dodaną do TRAS, zatem nie powinien wpływać na strukturę udziału formy i.v. i s.c.)
	terapia TRAS: podanie podskórne: 93% podanie dożylne: 7%	
Leki stosowane w formie podskórnej – częstość podania ambulatoryjnego	[redacted]	założenie Wnioskodawcy [zastosowane w analizach <i>Phesgo SC</i> (Zlecenie MZ 81/2025) oraz <i>Tecentriq 2024</i> (Zlecenie MZ 97/2024)]
Leki stosowane w formie dożylnej – częstość hospitalizacji	[redacted]	założenie własne
Czas trwania leczenia (TToT)	<u>uprzednio leczeni neoadjuwantowo</u> <u>67% chorych</u> wg <i>BIA Perjeta Phesgo 2026</i> 14 cykli leczenia , wg TToT <i>APHINITY</i>	krzywe TToT (<i>APHINITY</i>) oraz założenia własne
	<u>uprzednio nie leczeni neoadjuwantowo</u> <u>33% chorych</u> wg <i>BIA Perjeta Phesgo 2026</i> 18 cykli leczenia , wg TToT <i>APHINITY</i>	
Śmiertelność w populacji ogólnej	Tablice trwania życia w Polsce	<i>GUS 2026</i>
Użyteczności stanów zdrowia		
iDFS w trakcie leczenia /w trakcie chemioterapii	[redacted]	Badanie <i>APHINITY</i>
iDFS w trakcie leczenia /po zakończeniu chemioterapii	[redacted]	Badanie <i>APHINITY</i>
iDFS po zakończeniu leczenia	[redacted]	Badanie <i>APHINITY</i>
Nieprzerzutowy nawrót choroby	[redacted]	Założenie: Równe iDFS w trakcie leczenia /w trakcie chemioterapii
Remisja po nawrocie	[redacted]	Założenie: Równe iDFS po zakończeniu leczenia

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej	0,66	van Kampen 2017 (z PS Kaur 2022)
Kolejne linie leczenia choroby zaawansowanej	0,55	van Kampen 2017 (z PS Kaur 2022)
Parametry kosztowe		
Koszt pertuzumabu	<u>dawka nasycająca:</u> Bez RSS: 20 317,92 zł / cykl 21-dn. [REDACTED]	Dawkowanie: zgodnie z ChPL Perjeta i projektem programu lekowego Cena jednostkowa: Dane od wnioskodawcy
	<u>dawka podtrzymująca:</u> Bez RSS: 10 158,96 zł / cykl 21-dn. [REDACTED]	
Koszt Phesgo	<u>dawka nasycająca:</u> Bez RSS: 31 596,48 zł / cykl 21-dn. [REDACTED]	Dawkowanie: zgodnie z ChPL Phesgo i projektem programu lekowego Cena jednostkowa: Dane od wnioskodawcy
	<u>dawka podtrzymująca:</u> Bez RSS: 15 798,24 zł / cykl 21-dn. [REDACTED]	
Koszt trastuzumabu	<u>dawka nasycająca:</u> [REDACTED] TRAS i.v.: 749,70 zł / cykl 21-d.	Dawkowanie: zgodnie z ChPL Perjeta, ChPL Phesgo i projektem programu lekowego Cena jednostkowa: DGL 26/03/2026 (TRAS i.v.) i dane Wnioskodawcy (TRAS s.c.)
	<u>dawka podtrzymująca:</u> [REDACTED]	
	TRAS i.v.: 562,27 zł / cykl 21-d.	
Koszty podania leków w programie lekowym	<u>w okresie podawania chemioterapii:</u> PERT+TRAS: 910,17 zł / cykl PHE: 910,17 zł / cykl TRAS i.v.: 729,30 zł / cykl TRAS s.c.: 910,17 zł / cykl	NFZ 17/2026/DGL, NFZ 16/2026/DGL
	<u>w leczeniu podtrzymującym:</u> PERT+TRAS: 910,17 zł / cykl PHE: 273,05 zł / cykl TRAS i.v.: 729,30 zł / cykl TRAS s.c.: 273,05 zł / cykl	
Ryczałt diagnostyczny w przeliczeniu na cykl leczenia	diagnostyka i monitorowanie w ramach programu B.9.FM: 345,19 zł/cykl	NFZ 11/2026/DGL, NFZ 71/2025/DGL
	diagnostyka i monitorowanie w ramach katalogu chemioterapii: 116,29 zł/cykl	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty / 1 pacjentkę: 916,59 zł (PERT+TRAS), 916,59 zł (PHE), 929,13 zł (TRAS)	Źródła danych przedstawione w tabeli: częstości zdarzeń (Tabela 7), koszty jednostkowe zdarzeń (Tabela 24)

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Miesięczny koszt monitorowania w stanie iDFS	101,36 zł (lata 1-2) 13,63 zł (lata 3-5)	Założenia modelu globalnego; wyceny jednostkowe na podst. katalogu AOS
Miesięczny koszt leczenia wznowy raka piersi	Wznova miejscowa: 1 580,37 zł Wznova uogólniona (mBC), 1. linia leczenia (pacjentki z wczesną wznową): 12 204,74 zł Wznova uogólniona (mBC), 2. linia leczenia (pacjentki z wczesną wznową): 3 925,93 zł Wznova uogólniona (mBC), 1. linia leczenia (pacjentki z późniejszą wznową): 11 347,82 zł Wznova uogólniona (mBC), 2. linia leczenia (pacjentki z późniejszą wznową): 12 131,38 zł	Zob. Rozdział 3.8.6
Koszt opieki końca życia	21 646,15 zł	AOTMiT WT.521.5.2022, KRN 2024, UR NFZ 02/04/2024

5.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono założenia analizy scenariuszowej, w której przyjęto alternatywne względem analizy podstawowej założenia bądź zestawy danych (np. zestawy użyteczności z alternatywnego źródła). Scenariusze dobrano w taki sposób, aby każdy z nich pozwolił na eksplorację wpływu poczynionych kluczowych założeń modelowania.

Tabela 41. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Brak dyskontowania efektów i kosztów	dyskont. kosztów: 5,0% dyskont. efektów: 3,5%	dyskont. kosztów: 0% dyskont. efektów: 0%	AOTMiT 2016
S.2	Użyteczności: brak korekty zależnej od wieku	Korekta użyteczności na podst. <i>Golicki 2021</i>	Bez korekty	Założenie własne
S.3	Naliczanie max 18 cykli pertuzumabu i trastuzumabu u 100% pacjentek	<u>uprzednio leczeni neoadjuwantowo</u> 14 cykli leczenia (67% chorych wg <i>BIA Perjeta Phesgo 2026</i>) <u>uprzednio nie leczeni neoadjuwantowo</u> 18 cykli leczenia (33% chorych wg <i>BIA Perjeta Phesgo 2026</i>)	18 cykli leczenia u 100% chorych	Założenie własne, konserwatywne

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.4	Alternatywny odsetek pacjentów otrzymujących formę podskórną trastuzumabu (wg statystyk NFZ za 2022 rok)- wariant konserwatywny	trastuzumab w PERT+TRAS: podanie podskórne: 93% podanie dożylnie: 7% terapia TRAS: podanie podskórne: 93% podanie dożylnie: 7%	trastuzumab w PERT+TRAS: podanie podskórne: 93% podanie dożylnie: 7% terapia TRAS: podanie podskórne: 63% podanie dożylnie: 37%	udziały w terapii TRAS zgodnie z UR NFZ 20/03/2023
S.5	Skrajnie konserwatywny udział podań ambulatoryjnych (vs hospitalizacja) dla leków podawanych podskórnie (AWA Tecentriq 2024)	udział podań ambulatoryjnych (vs hospitalizacja): 90%	udział podań ambulatoryjnych (vs hospitalizacja): 15%	AWA Tecentriq 2024
S.6	Cena trastuzumabu S.C. i IV +5%			AOTMiT 2016
S.7	Cena trastuzumabu S.C. i IV-5%	cena TRAS (IV) = 1,39 zł/mg	cena TRAS (IV) = 1,46 zł/mg cena TRAS (IV) = 1,32 zł/mg	ceny jednostkowe: DGL 26/03/2026, dane Wnioskodawcy
S.8	Cena punktu (SZP- programy lekowe, chemioterapia): +10%	c pkt SZP= 1,87	c pkt SZP= 2,06	założenie własne
S.9	Cena punktu (SZP- programy lekowe, chemioterapia): -10%		c pkt SZP= 1,68	
S.10	Krzywa iDFS- model parametryczny (log-normalny)	krzywa KM oraz ekstrapolacja modelem log-normalnym	log-normalny	alternatywne modelowanie iDFS
S.11	Krzywa iDFS- model parametryczny (log-logistyczny)		log-logistyczny	
S.12	Krzywa iDFS- model parametryczny (Weibulla)		Weibulla	
S.13	Krzywa iDFS- model parametryczny (Gompertza)		Gompertza	
S.14	zestaw użyteczności- Rautalin 2017	użyteczności z badania APHINITY (eBC) oraz z badania van Kampen 2017 (mBC)	użyteczności z badania Rautalin 2017	alternatywne użyteczności na podst. literatury
S.15	zestaw użyteczności- Lidgren 2015		użyteczności z badania Lidgren 2015	
S.16	definicja wczesnego nawrotu- 18 mies. od rozpoczęcia leczenia	wczesny nawrót zgodnie z definicją wnioskowanego programu lekowego B.9.FM (24 mies. od rozpoczęcia leczenia adjuwantowego; por. APD Perjeta Phesgo 2026)	wczesny nawrót zgodnie z definicją w badaniu EMILIA dla leku Kadcyła (18 mies. od rozpoczęcia leczenia adjuwantowego)	badanie EMILIA
S.17	max. odsetek wyleczonych po 10 latach- 100%	90%	100%	założenie własne

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.18	100% nawrotów- wznowy uogólnione	wznowy uogólnione: 81% nawrotów wznowy nie-przerzutowe: 19% nawrotów	wznowy uogólnione: 100% nawrotów	założenie własne
S.19	utrata efektu po 10 roku	utrzymanie efektu w czasie	brak efektu po 10 latach	założenie modelu ekonomicznego Wnioskodawcy
S.20	efekt pertuzumabu w zakresie iDFS z badania PEONY	iDFS 10-letni z APHINITY (KM) oraz ekstrapolacja modelem log-normalnym	iDFS dla PERT+TRAS wyznaczony na podst. HR dla iDFS w podgrupie cN+z badania PEONY (0,57; szczegóły w AKL)	alternatywny wariant modelowania iDFS w oparciu o badanie, w którym pacjentki otrzymywały uprzednio leczenie neoadjuwantowe
S.21	Koszty leczenia nawrotów choroby: +10%	Wznowa miejscowa: 1 580,37 zł Wznowa uogólniona (mBC), 1. linia leczenia (pacjentki z wczesną wznową): 12 204,74 zł	koszty analizy podst. o 10% wyższe	założenie własne
S.22	Koszty leczenia nawrotów choroby: -10%	Wznowa uogólniona (mBC), 2. linia leczenia (pacjentki z wczesną wznową): 3 925,93 zł Wznowa uogólniona (mBC), 1. linia leczenia (pacjentki z późniejszą wznową): 11 347,82 zł Wznowa uogólniona (mBC), 2. linia leczenia (pacjentki z późniejszą wznową): 12 131,38 zł	koszty analizy podst. o 10% niższe	założenie własne
S.23	prawdopodobieństwo progresji i zgonu we wczesnych nawrotach- min	prawdopodobieństwo progresji i zgonu (wczesne nawroty): 1L→2L+: 0,0721 2L+ → zgon: 0,0540	MIN: 1L→2L+: 0,0382 2L+ → zgon: 0,0273	warianty min i max z analizy probabilistycznej
S.24	prawdopodobieństwo progresji i zgonu we wczesnych nawrotach- max		MAX: 1L→2L+: 0,1363 2L+ → zgon: 0,1068	
S.25	prawdopodobieństwo progresji i zgonu w późnych nawrotach- min	prawdopodobieństwo progresji i zgonu (wczesne nawroty) PERT+TRAS: 1L→2L+: 0,0317 2L+ → zgon: 0,0273 TRAS: 1L→2L+: 0,0470	MIN PERT+TRAS: 1L→2L+: 0,0282 2L+ → zgon: 0,0233 MIN TRAS: 1L→2L+: 0,0421 2L+ → zgon: 0,0273	założenie własne

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
		2L+ → zgon: 0,0315	MAX PERT+TRAS: 1L→2L+: 0,0356 2L+ → zgon: 0,0320	
S.26	prawdopodobieństwo progresji i zgonu w późnych nawrotach- max		MAX TRAS: 1L→2L+: 0,0524 2L+ → zgon: 0,0363	
S.27	% wymagający ponownej dawki nasycającej PERT/TRAS wśród lecz. neoadj.: 20%			
S.28	% wymagający ponownej dawki nasycającej PERT/TRAS wśród lecz. neoadj.: 100%			
w przypadku produktu Perjeta				
S.29	erozja ceny Perjeta po wejściu biopodobnego pertuzumabu:- 2%	ceny zgodne z wnioskowanymi (por. Rozdział 2.5)	erozja ceny Perjeta wynikająca z obniżenia limitu finansowania	założenie własne
w przypadku produktu Phesgo				
S.29	erozja ceny Phesgo po wejściu biopodobnego pertuzumabu:-	ceny zgodne z wnioskowanymi (por. Rozdział 2.5)	erozja ceny Phesgo z	założenie Wnioskodawcy – na podst.
S.30	erozja ceny Phesgo po wejściu biopodobnego pertuzumabu:-		erozja ceny Phesgo	

5.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości polega na przypisaniu wybranym parametrom modelu odpowiednich rozkładów probabilistycznych (normalnych, log-normalnych, gamma, beta lub normalnych wielowymiarowych w przypadku zmiennych skorelowanych), a następnie przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji wyników modelu, przy jednoczesnym losowaniu wartości parametrów w każdej iteracji.

W analizie probabilistycznej przypisano rozkłady wybranym parametrom cechującym się niepewnością dotyczącą efektywności klinicznej (np. parametry krzywych iDFS), kosztów (np. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych) oraz użyteczności stanów zdrowia. Rozkłady probabilistycznej przypisane parametrom przedstawiono w tabeli poniżej. Dla niektórych parametrów szczegóły (np. macierze kowariancji) dostępne są w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel® stanowiącym załącznik do analizy.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 42. Rozkłady parametryczne przyporządkowane zmiennym w modelu.

Kategoria parametrów	Rozkład probabilistyczny
Koszty końca życia	Log-normalny
Koszty monitorowania w stanie wolnym od choroby	Log-normalny
Udziały rynkowe w pierwszej linii leczenia wczesnych nawrotów choroby	Wielowymiarowy gamma
Udziały rynkowe w drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej	Wielowymiarowy gamma
Koszt administracji leku (IV)	Log-normalny
Koszt administracji leku (SC)	Log-normalny
Koszty monitorowania w programie lekowym (w przeliczeniu na 21 dni)	Log-normalny
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Log-normalny
Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych	Log-normalny
Prawdopodobieństwo progresji w pierwszej linii wczesnego nawrotu choroby (w przeliczeniu na cykl modelu)	Normalny ¹⁾
Prawdopodobieństwo zgonu w drugiej linii wczesnego nawrotu choroby (w przeliczeniu na cykl modelu)	Normalny ¹⁾
Prawdopodobieństwo progresji w pierwszej linii choroby zaawansowanej po leczeniu z wykorzystaniem pertuzumabu i trastuzumabu (w przeliczeniu na cykl modelu)	Normalny ¹⁾
Prawdopodobieństwo progresji w pierwszej linii choroby zaawansowanej po leczeniu z wykorzystaniem trastuzumabu (w przeliczeniu na cykl modelu)	Normalny ¹⁾
Prawdopodobieństwo progresji w pierwszej linii choroby zaawansowanej po leczeniu z wykorzystaniem chemioterapii (w przeliczeniu na cykl modelu)	Normalny ¹⁾
Prawdopodobieństwo zgonu w drugiej linii choroby zaawansowanej po leczeniu z wykorzystaniem pertuzumabu i trastuzumabu w pierwszej linii (w przeliczeniu na cykl modelu)	Normalny ¹⁾
Prawdopodobieństwo zgonu w drugiej linii choroby zaawansowanej po leczeniu z wykorzystaniem trastuzumabu w pierwszej linii (w przeliczeniu na cykl modelu)	Normalny ¹⁾
Prawdopodobieństwo zgonu w drugiej linii choroby zaawansowanej po leczeniu z wykorzystaniem chemioterapii w pierwszej linii (w przeliczeniu na cykl modelu)	Normalny ¹⁾
Parametry krzywej iDFS KM w pierwszych 10 latach obserwacji	Dwuwymiarowy rozkład normalny wykorzystujący przedziały ufności krzywej KM iDFS
Parametry krzywej log-normalnej po 10 latach dopasowanej do danych iDFS	Dwuwymiarowy rozkład normalny
Użyteczność w stanie zdrowia „iDFS w trakcie leczenia”	1 – Rozkład Gamma
Użyteczność w stanie zdrowia „iDFS po zakończeniu leczenia”	1 – Rozkład Gamma

Kategoria parametrów	Rozkład probabilistyczny
Użyteczność w stanie zdrowia „Nawrót nieprzerzutowy”	1 – Rozkład Gamma
Użyteczność w stanie zdrowia „Remisja”	1 – Rozkład Gamma
Użyteczność w stanie zdrowia „1 linia leczenia zaawansowanego”	1 – Rozkład Gamma
Użyteczność w stanie zdrowia „2 linia leczenia zaawansowanego”	1 – Rozkład Gamma

¹⁾ Prawdopodobieństwo wyliczono z modelu wykładniczego, przykładowo dla progresji w pierwszej linii choroby zaawansowanej po wczesnym nawrocie choroby, w analizie podstawowej wynosiło ono 0,072 [= EXP(-2,629)]. W analizie probabilistycznej dodawano do niego część losową na podstawie wyznaczonej wariancji, równej 0,105. Losowano wartość z rozkładu normalnego o średniej 0 i odchyleniu standardowym równym 1, którą, po przemnożeniu przez wariancję (0,105) dodawano do oszacowanego parametru γ rozkładu wykładniczego (2,629). Podobnie postępowano dla pozostałych parametrów związanych z prawdopodobieństwem zmiany stanu.

6 Wyniki analizy podstawowej

Analizę przeprowadzono oddzielnie w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Perjeta oraz produktu Phesgo. Średnie koszty i efekty zdrowotne są przedstawione w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5% dla ponoszonych w trakcie leczenia kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

6.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych dożywotnio w przebiegu leczenia raka piersi w przypadku zastosowania terapii adjuwantowej PERT+TRAS oraz w przypadku zastosowania terapii adjuwantowej TRAS we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 43. Zestawienie kosztów leczenia produktem Perjeta (terapia PERT+TRAS) względem komparatora (terapia TRAS) - analiza podstawowa.

Kategoria kosztów	Koszt [zł] PERT+TRAS	Koszt [zł] TRAS	Różnica [zł] (PERT+TRAS vs TRAS)
Koszty leczenia w stanie iDFS			
Koszty pertuzumabu (z uwzględnieniem RSS)	██████	0	██████
Koszty pertuzumabu (bez uwzględnienia RSS)	152 761		152 761
Koszty trastuzumabu	20 320	20 574	-255
Koszty chemioterapii	871	871	0

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Kategoria kosztów	Koszt [zł] PERT+TRAS	Koszt [zł] TRAS	Różnica [zł] (PERT+TRAS vs TRAS)
Koszty administracji i monitorowania	19 265	11 281	7 984
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	917	929	-13
Koszty monitorowania w stanie iDFS (po zakończeniu leczenia)	1 223	1 212	11
Koszty nawrotów miejscowych			
Koszty lekowe, koszty podania, diagnostyki oraz monitorowania leczenia	407	552	-145
Koszty leczenia choroby zaawansowanej			
Koszty lekowe, koszty podania, diagnostyki oraz monitorowania leczenia	50 437	70 273	-19 835
Koszty opieki końca życia	1 902	2 572	-670
Łączne koszty (z uwzględnieniem RSS)	████████	108 265	████████
Łączne koszty (bez uwzględnienia RSS)	248 103		139 838

Łączne koszty inkrementalne związane z zastosowaniem terapii PERT+TRAS w miejsce terapii TRAS wynoszą ██████████ (140 tys. zł bez uwzględnienia RSS). Wydatki inkrementalne są w znaczącej części generowane przez koszty refundacji produktu Perjeta, odpowiadające za ██████████ (153 tys. zł w wariacie bez RSS) kosztów inkrementalnych.

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych dożywotnio w przebiegu leczenia raka piersi w przypadku zastosowania terapii adjuwantowej PHE oraz w przypadku zastosowania terapii adjuwantowej TRAS we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 44. Zestawienie kosztów leczenia produktem Phesgo (terapia PHE) względem komparatora (terapia TRAS) - analiza podstawowa.

Kategoria kosztów	Koszt [zł] PHE	Koszt [zł] TRAS	Różnica [zł] (PHE vs TRAS)
Koszty leczenia w stanie iDFS			
Koszty Phesgo (z uwzględnieniem RSS)	████████	0	████████
Koszty Phesgo (bez uwzględnienia RSS)	237 696		237 696
Koszty trastuzumabu (komparator)	-	20 574	-20 574
Koszty chemioterapii	871	871	0
Koszty administracji i monitorowania	11 056	11 281	-225

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Kategoria kosztów	Koszt [zł] PHE	Koszt [zł] TRAS	Różnica [zł] (PHE vs TRAS)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	917	929	-13
Koszty monitorowania w stanie iDFS (po zakończeniu leczenia)	1 223	1 212	11
Koszty nawrotów miejscowych			
Koszty lekowe, koszty podania, diagnostyki oraz monitorowania leczenia	407	552	-145
Koszty leczenia choroby zaawansowanej			
Koszty lekowe, koszty podania, diagnostyki oraz monitorowania leczenia	50 437	70 273	-19 835
Koszty opieki końca życia	1 902	2 572	-670
Łączne koszty (z uwzględnieniem RSS)	██████████	108 265	██████████
Łączne koszty (bez uwzględnienia RSS)	304 509		196 245

Łączne koszty inkrementalne związane z zastosowaniem terapii PHE w miejsce terapii TRAS wynoszą ██████████ (196 tys. zł bez uwzględnienia RSS). Wydatki inkrementalne są w znaczącej części generowane przez koszty refundacji Phesgo, odpowiadające za ██████████ (238 tys. zł w wariantcie bez RSS) kosztów inkrementalnych.

Kolejna tabela przedstawia zestawienie zdyskontowanych efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu dla obu wnioskowanych interwencji (terapia PERT+TRAS i terapia PHE).

Tabela 45. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

Kategoria efektów	PERT+TRAS; PHE	TRAS	Różnica
Ilość lat w stanie iDFS [lat]	17,12	16,28	0,84
Całkowite przeżycie [lat]	17,74	17,13	0,61
Lata życia skorygowane o jakość	14,21 QALY	13,69 QALY	0,521 QALY

Dodanie pertuzumabu do skojarzenia trastuzumabu z chemioterapią prowadzi do uzyskania 0,61 dodatkowych lat życia oraz 0,52 dodatkowych QALY (wartości dyskontowane, w przeliczeniu na jedną pacjentkę).

6.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności

6.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności w przeliczeniu na jedną pacjentkę, w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Phesgo (Tabela 46) oraz dla produktu Perjeta (Tabela 47).

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności dla produktu Phesgo (schemat PHE) – wariant z uwzględnieniem RSS.

	PHE	TRAS	Wynik inkrementalny
Całkowite koszty	██████████	108 265 zł	██████████
Lata życia skorygowane o jakość	14,21 QALY	13,69 QALY	0,52 QALY
Lata życia	17,74 LYG	17,13 LYG	0,61 LYG
ICUR		██████████	

Dołączenie pertuzumabu do skojarzenia trastuzumabu z standardową chemioterapią wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości ██████████ na jedną pacjentkę. Inkrementalny efekt zdrowotny ocenianej strategii leczenia względem komparatora wynosi **0,52 QALY**, na co składa się zarówno wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby, jak i przeżycia całkowitego (zob. także Tabela 45).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na ██████████. Wartość wskaźnika ICUR znajduje się więc poniżej progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 244 821 zł/QALY.

Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności dla produktu Perjeta (schemat PERT+TRAS) – wariant z uwzględnieniem RSS.

	PERT+TRAS	TRAS	Wynik inkrementalny
Całkowite koszty	██████████	108 265 zł	██████████
Lata życia skorygowane o jakość	14,21 QALY	13,69 QALY	0,52 QALY
Lata życia	17,74 LYG	17,13 LYG	0,61 LYG
ICUR		██████████	

Dołączenie pertuzumabu do skojarzenia trastuzumabu z standardową chemioterapią wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości ██████████ na jedną pacjentkę. Inkrementalny

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

efekt zdrowotny ocenianej strategii leczenia względem komparatora wynosi **0,52 QALY**, na co składa się zarówno wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby, jak i przeżycia całkowitego (zob. także Tabela 45).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na [REDACTED]. Wartość wskaźnika ICUR znajduje się więc poniżej progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 244 821 zł/QALY.

6.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnych tabelach przedstawiono wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności, w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka kolejno dla produktu Phesgo oraz dla produktu Perjeta.

Tabela 48. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności dla produktu Phesgo (schemat PHE) – wariant bez uwzględnienia RSS.

	PHE	TRAS	Wynik inkrementalny
Całkowite koszty	304 509 zł	108 265 zł	196 245 zł
Lata życia skorygowane o jakość	14,21 QALY	13,69 QALY	0,52 QALY
Lata życia	17,74 LYG	17,13 LYG	0,61 LYG
ICUR	376 332 zł/QALY		

W przypadku zastosowania terapii PHE zamiast terapii TRAS, w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę RSS, wydatki inkrementalne płatnika publicznego wzrastają do 196 tys. zł na jedną pacjentkę w horyzoncie dożywotnim.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano w tym wariantcie na 376 tys. zł/QALY.

Tabela 49. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności dla produktu Perjeta (schemat PERT+TRAS) – wariant bez uwzględnienia RSS.

	PERT+TRAS	TRAS	Wynik inkrementalny
Całkowite koszty	248 103 zł	108 265 zł	139 838 zł
Lata życia skorygowane o jakość	14,21 QALY	13,69 QALY	0,52 QALY
Lata życia	17,74 LYG	17,13 LYG	0,61 LYG

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PERT+TRAS	TRAS	Wynik inkrementalny
ICUR	268 163 zł/QALY	

W przypadku zastosowania terapii PERT+TRAS zamiast terapii TRAS, w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego przez Wnioskodawcę RSS, wydatki inkrementalne płatnika publicznego wzrastają do 140 tys. zł na jedną pacjentkę w horyzoncie dożywotnim.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano w tym wariantcie na 268 tys. zł/QALY.

6.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Perjeta oraz produktu leczniczego Phesgo, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (244 821 zł/QALY).

W tabeli poniżej przedstawiono ceny progowe dla produktu Perjeta, jak i dla produktu Phesgo w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

Tabela 50. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa) – wariant z RSS.

Wariant	Progowa cena zbytu netto [zł]	Progowa cena hurtowa [zł]	Progowa cena hurtowa brutto [zł] ¹⁾
wariant z RSS			
Perjeta 420 mg	██████	██████	██████
Phesgo 1200 mg/600 mg	██████	██████	██████
Phesgo 600 mg/600 mg	██████	██████	██████
wariant bez RSS			
Perjeta 420 mg	██████	██████	██████
Phesgo 1200 mg/600 mg	██████	██████	██████
Phesgo 600 mg/600 mg	██████	██████	██████

¹⁾ Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (6%).

W przypadku leku Perjeta 420 mg, obliczona progowa cena hurtowa brutto jest **wyższa o** [] od ceny proponowanej w ramach wnioskowanego RSS oraz **niższa o** [] od wnioskowanej ceny bez uwzględnienia RSS.

W przypadku leku Phesgo 1200 mg/600 mg oraz Phesgo 600 mg/600 mg, obliczona progowa cena hurtowa brutto jest **wyższa o** [] od ceny proponowanej w ramach wnioskowanego RSS oraz **niższa o** [] od wnioskowanej ceny bez uwzględnienia RSS.

7 Wyniki analizy wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego przeprowadzono rozległą analizę wrażliwości, która składała się z:

- Scenariuszowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości.

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

7.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono oddzielnie w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Perjeta oraz dla produktu Phesgo.

Testowane parametry w ramach analizy deterministycznej przedstawiono w Rozdziale 5.2.

7.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla leku Perjeta (Tabela 51) oraz dla leku Phesgo (Tabela 52).

Terapia PERT+TRAS vs. terapia TRAS

Tabela 51. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla terapii PERT+TRAS - z uwzględnieniem RSS.

Wariant			Koszt TRAS	QALY (PERT+TRAS)	QALY (TRAS)		Różnica QALY		Zmiana ICUR	
Wariant podstawowy			108 265	14,21	13,69		0,52			
AW 1: Brak dyskontowania efektów i kosztów			145 915	23,38	22,36		1,02		-54,0%	
AW 2: Użyteczności: brak korekty zależnej od wieku			108 265	14,43	13,89		0,53		-2,5%	
AW 3: Naliczanie max 18 cykli PERT i TRAS u 100% pacjentek			118 889	14,21	13,69		0,52		17,9%	
AW 4: Alternatywny odsetek pacjentek otrzymujących formę podskórną trastuzumabu (wg statystyk NFZ za 2022 rok)- wariant konserwatywny			104 896	14,21	13,69		0,52		3,2%	
AW 5: Skrajnie konserwatywny udział podań ambulatoryjnych (vs hospitalizacja) dla leków podawanych podskórnie (AWA Tecentriq 2024)			116 005	14,21	13,69		0,52		-6,6%	

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wariant			Koszt TRAS	QALY (PERT+TRAS)	QALY (TRAS)		Różnica QALY		Zmiana ICUR	
AW 6: Cena trastuzumabu S.C. i IV +5%			109 349	14,21	13,69		0,52		<1%	
AW 7: Cena trastuzumabu S.C. i IV -5%			107 181	14,21	13,69		0,52		<1%	
AW 8: Cena punktu (SZP- programy le- kowe, chemioterapia): +10%			110 205	14,21	13,69		0,52		0,6%	
AW 9: Cena punktu (SZP- programy le- kowe, chemioterapia): -10%			106 325	14,21	13,69		0,52		-0,6%	
AW 10: Krzywa iDFS- model parame- tryczny (log-normalny)			103 404	14,17	13,69		0,49		5,0%	
AW 11: Krzywa iDFS- model parame- tryczny (log-logistyczny)			104 275	14,18	13,68		0,50		2,1%	
AW 12: Krzywa iDFS- model parame- tryczny (Weibulla)			103 522	14,19	13,70		0,49		4,3%	
AW 13: Krzywa iDFS- model parame- tryczny (Gompertza)			100 191	14,16	13,67		0,49		7,1%	
AW 14: zestaw użyteczności- Rautalin 2017			108 265	14,55	14,02		0,53		-1,3%	
AW 15: zestaw użyteczności- Lidgren 2015			108 265	13,85	13,36		0,49		5,6%	
AW 16: definicja wczesnego nawrotu- 18 mies. od rozpoczęcia leczenia			116 259	14,23	13,72		0,51		-1,2%	
AW 17: max. odsetek wyleczonych po 10 latach- 100%			107 402	14,22	13,70		0,51		2,3%	
AW 18: 100% nawrotów- wznowy uogól- nione			111 558	14,07	13,50		0,57		-9,5%	

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

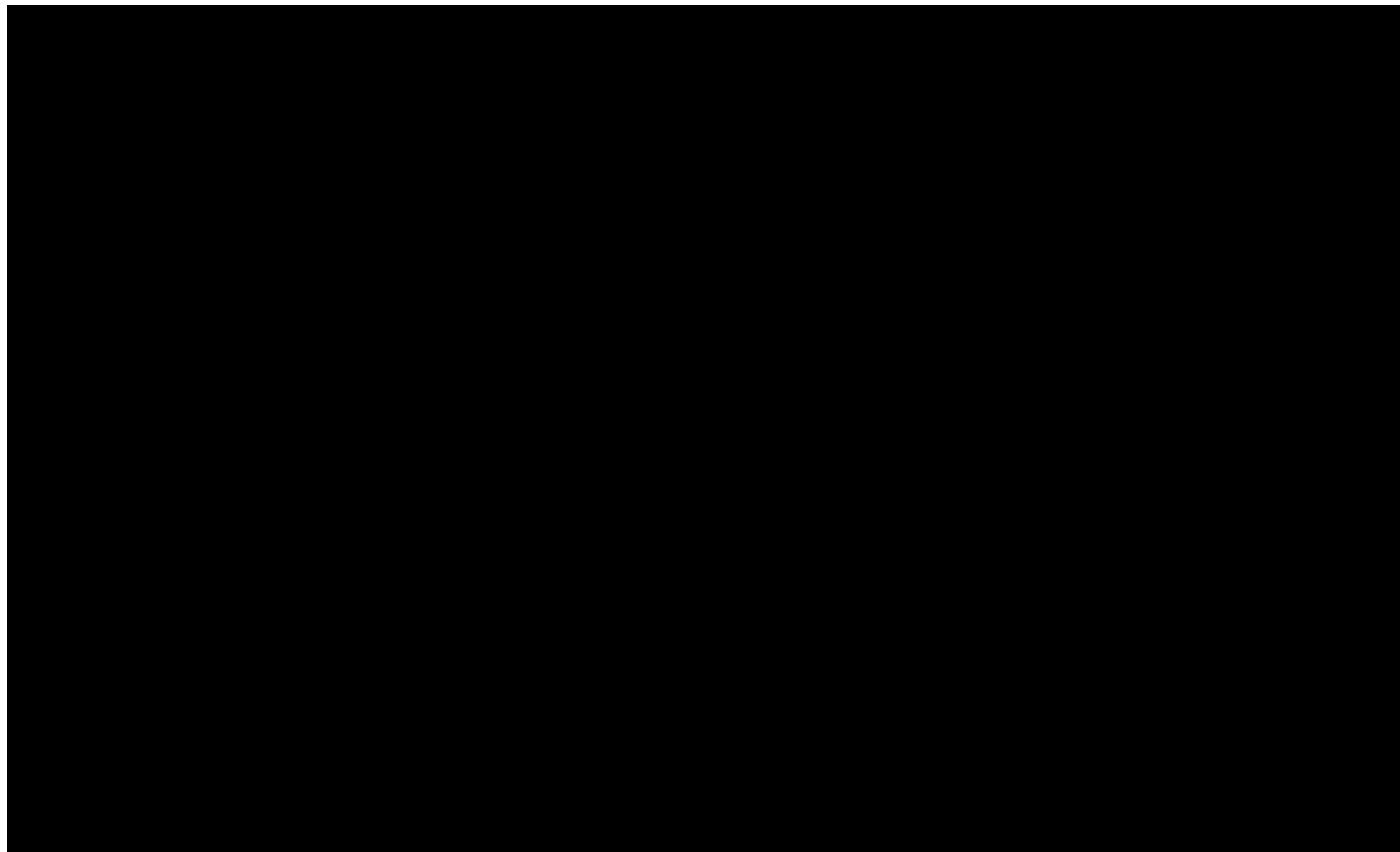
Wariant			Koszt TRAS	QALY (PERT+TRAS)	QALY (TRAS)		Różnica QALY		Zmiana ICUR	
AW 19: utrata efektu po 10 roku			108 265	14,21	13,69		0,52		1,8%	
AW 20: efekt PERT w zakresie iDFS z badania PEONY			108 265	14,56	13,69		0,87		-49,1%	
AW 21: Koszty leczenia nawrotów choroby: +10%			115 347	14,21	13,69		0,52		-1,9%	
AW 22: Koszty leczenia nawrotów choroby: -10%			101 182	14,21	13,69		0,52		1,9%	
AW 23: prawdopodobieństwo progresji i zgonu we wczesnych nawrotach- min			114 983	14,25	13,74		0,51		0,5%	
AW 24: prawdopodobieństwo progresji i zgonu we wczesnych nawrotach- max			104 127	14,19	13,66		0,53		<1%	
AW 25: prawdopodobieństwo progresji i zgonu w późnych nawrotach- min			115 109	14,24	13,73		0,51		<1%	
AW 26: prawdopodobieństwo progresji i zgonu w późnych nawrotach- max			101 951	14,19	13,66		0,53		<1%	
AW 27: % wymagający ponownej dawki nasycającej PERT/TRAS wśród lecz. neo-adj.: 20%			108 261	14,21	13,69		0,52		-2,0%	
AW 28: % wymagający ponownej dawki nasycającej PERT/TRAS wśród lecz. neo-adj.: 100%			108 268	14,21	13,69		0,52		2,0%	
AW 29: erozja ceny Perjeta po wejściu biopodobnego pertuzumabu: -2%			108 265	14,21	13,69		0,52		-2,3%	

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości dla terapii PERT+TRAS vs TRAS w wariancie z RSS.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
 chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
 z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wykres 11. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PERT+TRAS vs TRAS – z RSS.



Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

W większości testowanych wariantów analizy wrażliwości wyniki nie odbiegały znacząco od wyników wariantu podstawowego () - zmienność ICUR wyniosła w większości z nich <10%. Wariantami o większym wpływie na wyniki były:

- największy spadek ICUR:
 - **AW 1:** Brak dyskontowania efektów i kosztów – ICUR: 91 (spadek o ok. 54% wzgl. analizy podstawowej) - czułość modelu na przyjęte stopy dyskontowe związana jest z długim horyzontem czasowym (49 lat).
 - **AW 20:** Efekt PERT w zakresie iDFS z badania PEONY (wykorzystanie wartości HR) - ICUR: (spadek o ok. 49% wzgl. analizy podstawowej)
 - **AW 18:** 100% nawrotów - wznowy uogólnione - ICUR: (spadek o ok. 10% wzgl. analizy podstawowej)
- największy wzrost ICUR:
 - **AW 3:** Naliczanie max 18 cykli PERT i TRAS u 100% pacjentek - ICUR: (wzrost o ok. 18% wzgl. analizy podstawowej) – wariant konserwatywny zakładający, że żaden z pacjentek nie otrzyma leczenia neoadjuwantowego anty-HER2, co zwiększa liczbę cykli leczenia w terapii adjuwantowej. Wariant ten ma wpływ na koszty leków Perjeta, stanowiące główną kategorię kosztów inkrementalnych
 - **AW 13:** Krzywa iDFS - model parametryczny (Gompertza) – ICUR: (wzrost o ok. 7% wzgl. analizy podstawowej)
 - **AW 15:** Zestaw użyteczności - *Lidgren 2015* – ICUR: (wzrost o ok. 6% wzgl. analizy podstawowej)

Pozostałe warianty charakteryzowały się mniejszą zmiennością, a w szczególności w żadnym wariantcie nie odnotowano zmiany we wnioskowaniu z analizy podstawowej. Poza wariantami AW 1, AW 20, AW 3 (odpowiednio: brak dyskontowania kosztów i efektów, modelowanie krzywej iDFS z wykorzystaniem wartości HR z badania PEONY oraz naliczanie pełnej terapii 18 cyklami leczenia na etapie adjuwantowym u wszystkich pacjentek), różnice w wynikach analizy scenariuszowej nie przekroczyły 10% względem analizy podstawowej.

Analiza wrażliwości wykazała względną stabilność uzyskanych wyników, choć należy mieć na uwadze niepewność oszacowania związaną z modelowaniem krzywych iDFS oraz odsetkiem pacjentek poddanych uprzednio terapii neoadjuwantowej (co wpływa na długość terapii adjuwantowej).

Terapia PHE vs terapia TRAS

Tabela 52. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla terapii PHE - z uwzględnieniem RSS.

Wariant			Koszt TRAS	QALY (PHE)	QALY (TRAS)		Różnica QALY		Zmiana ICUR		
Wariant podstawowy			108 265	14,21	13,69		0,52				
AW 1: Brak dyskontowania efektów i kosztów			145 915	23,38	22,36		1,02		-55,7%		
AW 2: Użyteczności: brak korekty zależnej od wieku			108 265	14,43	13,89		0,53		-2,5%		
AW 3: Naliczanie max 18 cykli PERT i TRAS u 100% pacjentek			118 889	14,21	13,69		0,52		20,2%		
AW 4: Alternatywny odsetek pacjentek otrzymujących formę podskórną trastuzumabu (wg statystyk NFZ za 2022 rok)- wariant konserwatywny			104 896	14,21	13,69		0,52		4,2%		
AW 5: Skrajnie konserwatywny udział podań ambulatoryjnych (vs hospitalizacja) dla leków podawanych podskórnie (AWA Tecentriq 2024)			116 005	14,21	13,69		0,52		<1%		
AW 6: Cena trastuzumabu S.C. i IV +5%			109 349	14,21	13,69		0,52		-1,3%		
AW 7: Cena trastuzumabu S.C. i IV -5%			107 181	14,21	13,69		0,52		1,3%		

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wariant			Koszt TRAS	QALY (PHE)	QALY (TRAS)		Różnica QALY		Zmiana ICUR		
AW 8: Cena punktu (SZP- programy lekowe, chemioterapia): +10%			110 205	14,21	13,69		0,52		<1%		
AW 9: Cena punktu (SZP- programy lekowe, chemioterapia): -10%			106 325	14,21	13,69		0,52		<1%		
AW 10: Krzywa iDFS- model parametryczny (log-normalny)			103 404	14,17	13,69		0,49		4,3%		
AW 11: Krzywa iDFS- model parametryczny (log-logistyczny)			104 275	14,18	13,68		0,50		1,3%		
AW 12: Krzywa iDFS- model parametryczny (Weibulla)			103 522	14,19	13,70		0,49		3,6%		
AW 13: Krzywa iDFS- model parametryczny (Gompertza)			100 191	14,16	13,67		0,49		7,2%		
AW 14: zestaw użyteczności- Rautalin 2017			108 265	14,55	14,02		0,53		-1,3%		
AW 15: zestaw użyteczności- Lidgren 2015			108 265	13,85	13,36		0,49		5,6%		
AW 16: definicja wczesnego nawrotu- 18 mies. od rozpoczęcia leczenia			116 259	14,23	13,72		0,51		-2,3%		
AW 17: max. odsetek wyleczonych po 10 latach- 100%			107 402	14,22	13,70		0,51		2,5%		
AW 18: 100% nawrotów- wznowy uogólnione			111 558	14,07	13,50		0,57		-9,9%		
AW 19: utrata efektu po 10 roku			108 265	14,21	13,69		0,52		2,0%		

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

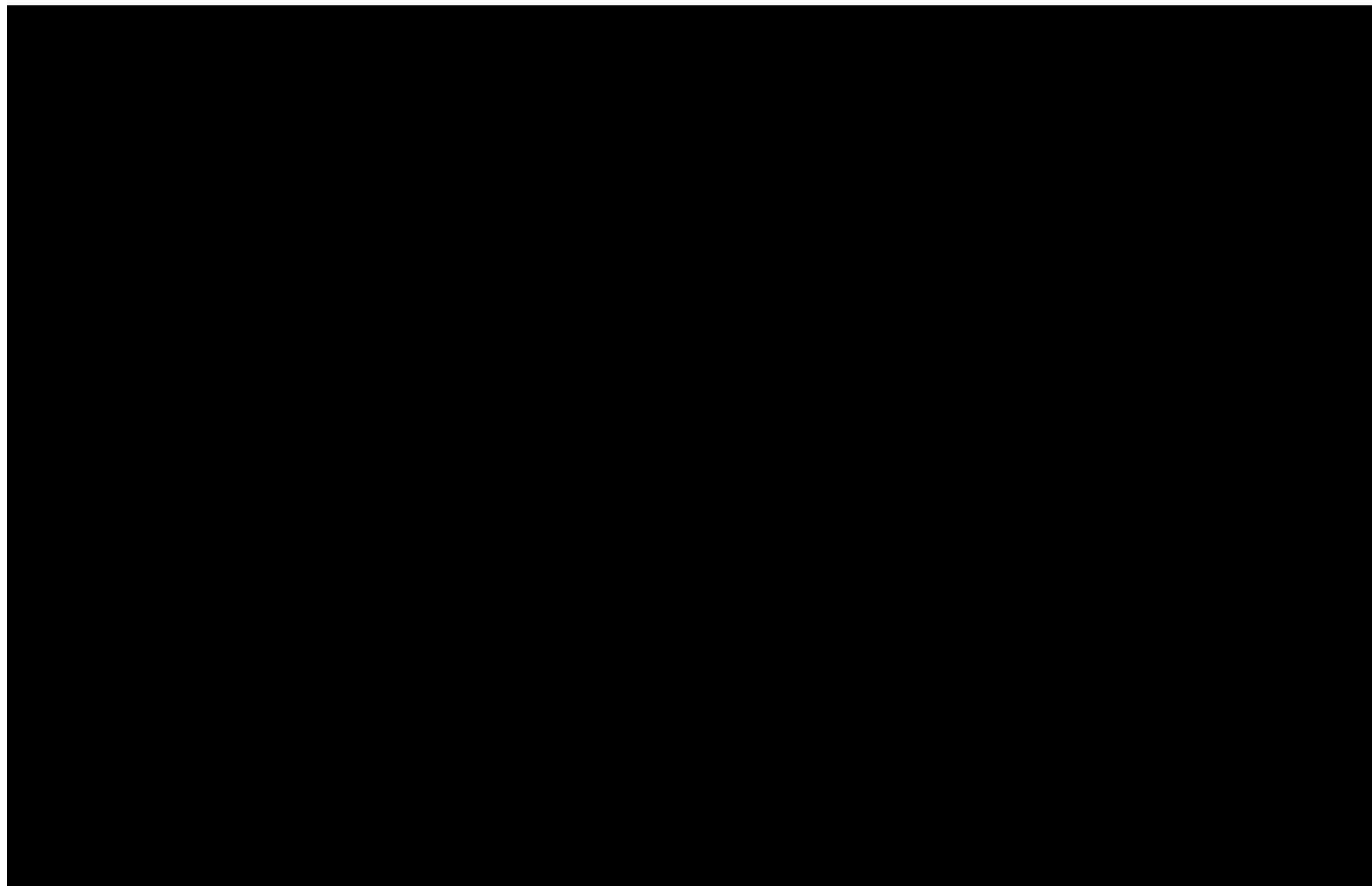
w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wariant			Koszt TRAS	QALY (PHE)	QALY (TRAS)		Różnica QALY		Zmiana ICUR		
AW 20: efekt PERT w zakresie iDFS z badania PEONY			108 265	14,56	13,69		0,87		-51,8%		
AW 21: Koszty leczenia nawrotów choroby: +10%			115 347	14,21	13,69		0,52		-2,5%		
AW 22: Koszty leczenia nawrotów choroby: -10%			101 182	14,21	13,69		0,52		2,5%		
AW 23: prawdopodobieństwo progresji i zgonu we wczesnych nawrotach- min			114 983	14,25	13,74		0,51		<1%		
AW 24: prawdopodobieństwo progresji i zgonu we wczesnych nawrotach- max			104 127	14,19	13,66		0,53		<1%		
AW 25: prawdopodobieństwo progresji i zgonu w późnych nawrotach- min			115 109	14,24	13,73		0,51		-0,6%		
AW 26: prawdopodobieństwo progresji i zgonu w późnych nawrotach- max			101 951 zł	14,19	13,66		0,53		0,5%		
AW 27: % wymagający ponownej dawki nasycającej PERT/TRAS wśród lecz. neoadj.: 20%			108 261 zł	14,21	13,69		0,52		-1,4%		
AW 28: % wymagający ponownej dawki nasycającej PERT/TRAS wśród lecz. neoadj.: 100%			108 268 zł	14,21	13,69		0,52		1,4%		
AW 29: erozja ceny Phesgo po wejściu biopodobnego pertuzumabu:-			108 265 zł	14,21	13,69		0,52		-18,3%		
AW 30: erozja ceny Phesgo po wejściu biopodobnego pertuzumabu:-			108 265 zł	14,21	13,69		0,52		-67,0%		

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wykres 12. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PHE vs TRAS – z RSS.



Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

W większości testowanych wariantów analizy wrażliwości wyniki **nie odbiegały znacząco** od wyników wariantu podstawowego () - zmienność ICUR wyniosła w większości z nich <10%. Wariantami o większym wpływie na wyniki były:

- największy spadek ICUR:
 - **AW 30:** erozja ceny Phesgo po wejściu biopodobnego pertuzumabu: - (spadek o ok. 67% wzgl. analizy podstawowej) - czułość modelu na powyższy wariant wynika z wysokiego udziału kosztów lekowych Phesgo w kosztach inkrementalnych.
 - **AW 1:** Brak dyskontowania efektów i kosztów - (spadek o ok. 56% wzgl. analizy podstawowej) - czułość modelu na przyjęte stopy dyskontowe związana jest z długim horyzontem czasowym (49 lat).
 - **AW 20:** Efekt PERT w zakresie iDFS z badania PEONY (wykorzystanie wartości HR) - (spadek o ok. 52% wzgl. analizy podstawowej).
 - **AW 29:** Erozja ceny Phesgo po wejściu biopodobnego pertuzumabu: - (spadek o ok. 18% wzgl. analizy podstawowej)
- największy wzrost ICUR:
 - **AW 3:** Naliczanie max 18 cykli PERT i TRAS u 100% pacjentek - (wzrost o ok. 20% wzgl. analizy podstawowej) – wariant konserwatywny zakładający, że żaden z pacjentek nie otrzyma leczenia neoadjuwantowego anty-HER2, co zwiększa liczbę cykli leczenia w terapii adjuwantowej. Wariant ten ma wpływ na koszty lekowe Perjeta, stanowiące główną kategorię kosztów inkrementalnych
 - **AW 13:** Krzywa iDFS - model parametryczny (Gompertza) – (wzrost o ok. 7% wzgl. analizy podstawowej)
 - **AW 15:** Zestaw użyteczności - *Lidgren 2015* – (wzrost o ok. 6% wzgl. analizy podstawowej)

Pozostałe warianty charakteryzowały się mniejszą zmiennością, a w szczególności w żadnym wariancie nie odnotowano zmiany we wnioskowaniu z analizy podstawowej. Poza wariantami AW 30, AW 1, AW 20, AW 29 i AW 3 (odpowiednio: erozja ceny Phesgo po wejściu biopodobnego pertuzumabu:)

brak dyskontowania kosztów i efektów, modelowanie krzywej iDFS z wykorzystaniem wartości HR z badania PEONY, erozja ceny Phesgo po wejściu biopodobnego pertuzumabu: [REDAKTOWANE] oraz naliczanie pełnej terapii 18 cyklami leczenia na etapie adjuwantowym u wszystkich pacjentek), różnice w wynikach analizy scenariuszowej nie przekroczyły 10% względem analizy podstawowej.

Analiza wrażliwości wykazała względną stabilność uzyskanych wyników, choć należy mieć na uwadze niepewność oszacowania związaną z wystąpieniem erozji cen produktu Phesgo, modelowaniem krzywych iDFS oraz odsetkiem pacjentek poddanych uprzednio terapii neoadjuwantowej (co wpływa na długość terapii adjuwantowej).

7.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla leku Perjeta (Tabela 53) oraz dla leku Phesgo (Tabela 54).

Terapia PERT+TRAS vs terapia TRAS

Tabela 53. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla terapii PERT+TRAS - bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszt PERT+TRAS	w tym koszt Perjeta	Koszt TRAS	QALY (PERT+TRAS)	QALY (TRAS)	Różnica koszt- tów	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	[REDAKTOWANE]
Wariant podstawowy	248 103	152 761	108 265	14,21	13,69	139 838	0,52	268 163		[REDAKTOWANE]
AW 1: Brak dyskontowania efektów i kosztów	275 219	153 184	145 915	23,38	22,36	129 303	1,02	126 999	-52,6%	[REDAKTOWANE]
AW 2: Użyteczności: brak korekty zależnej od wieku	248 103	152 761	108 265	14,43	13,89	139 838	0,53	261 380	-2,5%	[REDAKTOWANE]

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wariant	Koszt PERT+TRAS	w tym koszt Perjeta	Koszt TRAS	QALY (PERT+TRAS)	QALY (TRAS)	Różnica koszt- tów	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	
AW 3: Naliczanie max 18 cykli PERT i TRAS u 100% pacjentek	283 202	177 622	118 889	14,21	13,69	164 313	0,52	315 098	17,5%	
AW 4: Alternatywny odsetek pacjentek otrzymujących formę podskórną trastuzumabu (wg statystyk NFZ za 2022 rok)- wariant konserwatywny	248 103	152 761	104 896	14,21	13,69	143 207	0,52	274 624	2,4%	
AW 5: Skrajnie konserwatywny udział podań ambulatoryjnych (vs hospitalizacja) dla leków podawanych podskórnym (AWA Tecentriq 2024)	249 013	152 761	116 005	14,21	13,69	133 008	0,52	255 065	-4,9%	
AW 6: Cena trastuzumabu S.C. i IV +5%	249 158	152 761	109 349	14,21	13,69	139 809	0,52	268 108	<1%	
AW 7: Cena trastuzumabu S.C. i IV -5%	247 048	152 761	107 181	14,21	13,69	139 867	0,52	268 219	<1%	
AW 8: Cena punktu (SZP- programy lekowe, chemioterapia): +10%	250 615	152 761	110 205	14,21	13,69	140 411	0,52	269 261	<1%	
AW 9: Cena punktu (SZP- programy lekowe, chemioterapia): -10%	245 591	152 761	106 325	14,21	13,69	139 266	0,52	267 066	<1%	
AW 10: Krzywa iDFS- model parametryczny (log-normalny)	241 032	152 761	103 404	14,17	13,69	137 628	0,49	283 100	5,6%	
AW 11: Krzywa iDFS- model parametryczny (log-logistyczny)	241 575	152 761	104 275	14,18	13,68	137 299	0,50	275 470	2,7%	
AW 12: Krzywa iDFS- model parametryczny (Weibulla)	241 209	152 761	103 522	14,19	13,70	137 687	0,49	281 159	4,8%	
AW 13: Krzywa iDFS- model parametryczny (Gompertza)	240 432	152 761	100 191	14,16	13,67	140 241	0,49	286 896	7,0%	

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wariant	Koszt PERT+TRAS	w tym koszt Perjeta	Koszt TRAS	QALY (PERT+TRAS)	QALY (TRAS)	Różnica koszt- tów	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	
AW 14: zestaw użyteczności- Rautalin 2017	248 103	152 761	108 265	14,55	14,02	139 838	0,53	264 573	-1,3%	
AW 15: zestaw użyteczności- Lidgren 2015	248 103	152 761	108 265	13,85	13,36	139 838	0,49	283 267	5,6%	
AW 16: definicja wczesnego nawrotu- 18 mies. od rozpoczęcia leczenia	252 453	152 761	116 259	14,23	13,72	136 194	0,51	267 406	<1%	
AW 17: max. odsetek wyleczonych po 10 latach- 100%	247 814	152 761	107 402	14,22	13,70	140 412	0,51	274 059	2,2%	
AW 18: 100% nawrotów- wznowy uogólnione	250 202	152 761	111 558	14,07	13,50	138 644	0,57	243 341	-9,3%	
AW 19: utrata efektu po 10 roku	248 734	152 761	108 265	14,21	13,69	140 469	0,52	272 594	1,7%	
AW 20: efekt PERT w zakresie iDFS z badania PEONY	232 826	152 761	108 265	14,56	13,69	124 562	0,87	142 634	-46,8%	
AW 21: Koszty leczenia nawrotów choroby: +10%	253 187	152 761	115 347	14,21	13,69	137 840	0,52	264 332	-1,4%	
AW 22: Koszty leczenia nawrotów choroby: -10%	243 019	152 761	101 182	14,21	13,69	141 836	0,52	271 995	1,4%	
AW 23: prawdopodobieństwo progresji i zgonu we wczesnych nawrotach- min	253 583	152 761	114 983	14,25	13,74	138 599	0,51	270 427	0,8%	
AW 24: prawdopodobieństwo progresji i zgonu we wczesnych nawrotach- max	244 728	152 761	104 127	14,19	13,66	140 601	0,53	266 862	<1%	
AW 25: prawdopodobieństwo progresji i zgonu w późnych nawrotach- min	252 912	152 761	115 109	14,24	13,73	137 802	0,51	269 625	0,5%	

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wariant	Koszt PERT+TRAS	w tym koszt Perjeta	Koszt TRAS	QALY (PERT+TRAS)	QALY (TRAS)	Różnica kosz- tów	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	
AW 26: prawdopodobieństwo progresji i zgonu w późnych nawrotach- max	243 667	152 761	101 951	14,19	13,66	141 716	0,53	266 924	<1%	
AW 27: % wymagający ponownej dawki nasycającej PERT/TRAS wśród lecz. neo-adj.: 20%	245 376	150 037	108 261	14,21	13,69	137 115	0,52	262 941	-1,9%	
AW 28: % wymagający ponownej dawki nasycającej PERT/TRAS wśród lecz. neo-adj.: 100%	250 830	155 484	108 268	14,21	13,69	142 562	0,52	273 386	1,9%	
AW 29: erozja ceny Perjeta po wejściu biopodobnego pertuzumabu: -2%	209 913	114 570	108 265	14,21	13,69	101 648	0,52	194 927	-27,3%	

Zmiany w wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Perjeta są zbliżone do uzyskanych w wariancie z uwzględnieniem RSS. Jednocześnie, w większości scenariuszy (włącznie z analizą podstawową), wartość wskaźnika ICUR znajdowała się powyżej progu opłacalności-kosztowej.

Należy jednak zauważyć, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzielalną częścią analizy, kształtującą cenę efektywną produktów leczniczych Perjeta.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Terapia PHE vs terapia TRAS

Tabela 54. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla terapii PHE - bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszt PHE	w tym koszt Phesgo	Koszt TRAS	QALY (PHE)	QALY (TRAS)	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	ernanwa nxw enesan eee ma-sae ma	ernanwa nxw enesan eeee masae ma
Wariant podstawowy	304 509	237 696	108 265	14,21	13,69	196 245	0,52	376 332			
AW 1: Brak dyskontowania efektów i kosztów	331 775	238 355	145 915	23,38	22,36	185 859	1,02	182 547	-51,5%		
AW 2: Użyteczności: brak korekty zależnej od wieku	304 509	237 696	108 265	14,43	13,89	196 245	0,53	366 813	-2,5%		
AW 3: Naliczanie max 18 cykli PERT i TRAS u 100% pacjentek	350 785	276 368	118 889	14,21	13,69	231 896	0,52	444 700	18,2%		
AW 4: Alternatywny odsetek pacjentek otrzymujących formę podskórną trastuzumabu (wg statystyk NFZ za 2022 rok) - wariant konserwatywny	304 509	237 696	104 896	14,21	13,69	199 614	0,52	382 793	1,7%		
AW 5: Skrajnie konserwatywny udział podań ambulatoryjnych (vs hospitalizacja) dla leków podawanych podskórnie (AWA Tecentriq 2024)	312 261	237 696	116 005	14,21	13,69	196 256	0,52	376 353	<1%		
AW 6: Cena trastuzumabu S.C. i IV +5%	304 548	237 696	109 349	14,21	13,69	195 199	0,52	374 328	-0,5%		
AW 7: Cena trastuzumabu S.C. i IV -5%	304 471	237 696	107 181	14,21	13,69	197 290	0,52	378 337	0,5%		
AW 8: Cena punktu (SZP - programy lekowe, chemioterapia): +10%	306 201	237 696	110 205	14,21	13,69	195 996	0,52	375 856	<1%		
AW 9: Cena punktu (SZP - programy lekowe, chemioterapia): -10%	302 818	237 696	106 325	14,21	13,69	196 493	0,52	376 809	<1%		

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wariant	Koszt PHE	w tym koszt Phesgo	Koszt TRAS	QALY (PHE)	QALY (TRAS)	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	ernanwa nxw enesan eee ma- saee ma	ernanwa nxw enesan eeee masae ma
AW 10: Krzywa iDFS - model parametryczny (log-normalny)	297 439	237 696	103 404	14,17	13,69	194 035	0,49	399 127	6,1%		
AW 11: Krzywa iDFS - model parametryczny (log-logistyczny)	297 981	237 696	104 275	14,18	13,68	193 706	0,50	388 640	3,3%		
AW 12: Krzywa iDFS - model parametryczny (Weibulla)	297 615	237 696	103 522	14,19	13,70	194 093	0,49	396 342	5,3%		
AW 13: Krzywa iDFS - model parametryczny (Gompertza)	296 838	237 696	100 191	14,16	13,67	196 647	0,49	402 289	6,9%		
AW 14: zestaw użyteczności - Rautalin 2017	304 509	237 696	108 265	14,55	14,02	196 245	0,53	371 293	-1,3%		
AW 15: zestaw użyteczności - Lidgren 2015	304 509	237 696	108 265	13,85	13,36	196 245	0,49	397 528	5,6%		
AW 16: definicja wczesnego nawrotu - 18 mies. od rozpoczęcia leczenia	308 859	237 696	116 259	14,23	13,72	192 601	0,51	378 155	<1%		
AW 17: max. odsetek wyleczonych po 10 latach - 100%	304 220	237 696	107 402	14,22	13,70	196 819	0,51	384 154	2,1%		
AW 18: 100% nawrotów - wznowy uogólnione	306 608	237 696	111 558	14,07	13,50	195 050	0,57	342 343	-9,0%		
AW 19: utrata efektu po 10 roku	305 140	237 696	108 265	14,21	13,69	196 876	0,52	382 056	1,5%		
AW 20: efekt PERT w zakresie iDFS z badania PEONY	289 233	237 696	108 265	14,56	13,69	180 968	0,87	207 224	-44,9%		
AW 21: Koszty leczenia nawrotów choroby: +10%	309 594	237 696	115 347	14,21	13,69	194 247	0,52	372 501	-1,0%		

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wariant	Koszt PHE	w tym koszt Phesgo	Koszt TRAS	QALY (PHE)	QALY (TRAS)	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	ernanwa nxw enesan eee ma- sae ma	ernanwa nxw enesan eeee masae ma
AW 22: Koszty leczenia nawrotów choroby: -10%	299 425	237 696	101 182	14,21	13,69	198 243	0,52	380 164	1,0%		
AW 23: prawdopodobieństwo progresji i zgonu we wczesnych nawrotach - min	309 989	237 696	114 983	14,25	13,74	195 006	0,51	380 484	1,1%		
AW 24: prawdopodobieństwo progresji i zgonu we wczesnych nawrotach - max	301 135	237 696	104 127	14,19	13,66	197 008	0,53	373 922	-0,6%		
AW 25: prawdopodobieństwo progresji i zgonu w późnych nawrotach - min	309 318	237 696	115 109	14,24	13,73	194 209	0,51	379 990	1,0%		
AW 26: prawdopodobieństwo progresji i zgonu w późnych nawrotach - max	300 074 zł	237 696 zł	101 951 zł	14,19	13,66	198 123	0,53	373 166	-0,8%		
AW 27: % wymagający ponownej dawki nasycającej PERT/TRAS wśród lecz. neoadj.: 20%	300 274 zł	233 461 zł	108 261 zł	14,21	13,69	192 013	0,52	368 217	-2,2%		
AW 28: % wymagający ponownej dawki nasycającej PERT/TRAS wśród lecz. neoadj.: 100%	308 745 zł	241 932 zł	108 268 zł	14,21	13,69	200 477	0,52	384 448	2,2%		
AW 29: erozja ceny Phesgo po wejściu biopodobnego pertuzumabu: -12%	230 580 zł	163 767 zł	108 265 zł	14,21	13,69	122 315	0,52	234 560	-37,7%		
AW 30: erozja ceny Phesgo po wejściu biopodobnego pertuzumabu: -44%	230 580 zł	163 767 zł	108 265 zł	14,21	13,69	122 315	0,52	234 560	-37,7%		

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Zmiany w wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Phesgo są zbliżone do uzyskanych w wariancie z uwzględnieniem RSS. Jednocześnie, w większości scenariuszy (włącznie z analizą podstawową), wartość wskaźnika ICUR znajdowała się powyżej progu opłacalności-kosztowej.

Należy jednak zauważyć, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzielalną częścią analizy, kształtującą cenę efektywną produktów leczniczych Phesgo.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 5.3. Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 1 000 niezależnych symulacji modelu przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

7.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W kolejnych tabelach zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka odpowiednio dla produktu Perjeta oraz dla produktu Phesgo.

Tabela 55. Wyniki analizy probabilistycznej dla leku Perjeta – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	PERT+TRAS	TRAS	Inkrementalne (PERT+TRAS vs TRAS)
Koszty całkowite:			
Średnia (95% CI)			
QALY:	14,105 QALY	13,590 QALY	0,515 QALY
Średnia (95% CI)	(11,906; 15,301)	(11,526; 14,848)	(-0,073; 1,151)
ICUR			

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są praktycznie równe wynikom analizy podstawowej. W przypadku porównania terapii PERT+TRAS vs TRAS, wskaźnik ICUR wyniósł [REDACTED] [REDACTED] w analizie podstawowej), na co złożyły się inkrementalne koszty w wysokości [REDACTED] oraz inkrementalne efekty zdrowotne w wysokości 0,515 QALY (w analizie podstawowej odpowiednio [REDACTED] oraz 0,521 QALY).

Tabela 56. Wyniki analizy probabilistycznej dla leku Phesgo – wariant z uwzględnieniem RSS.

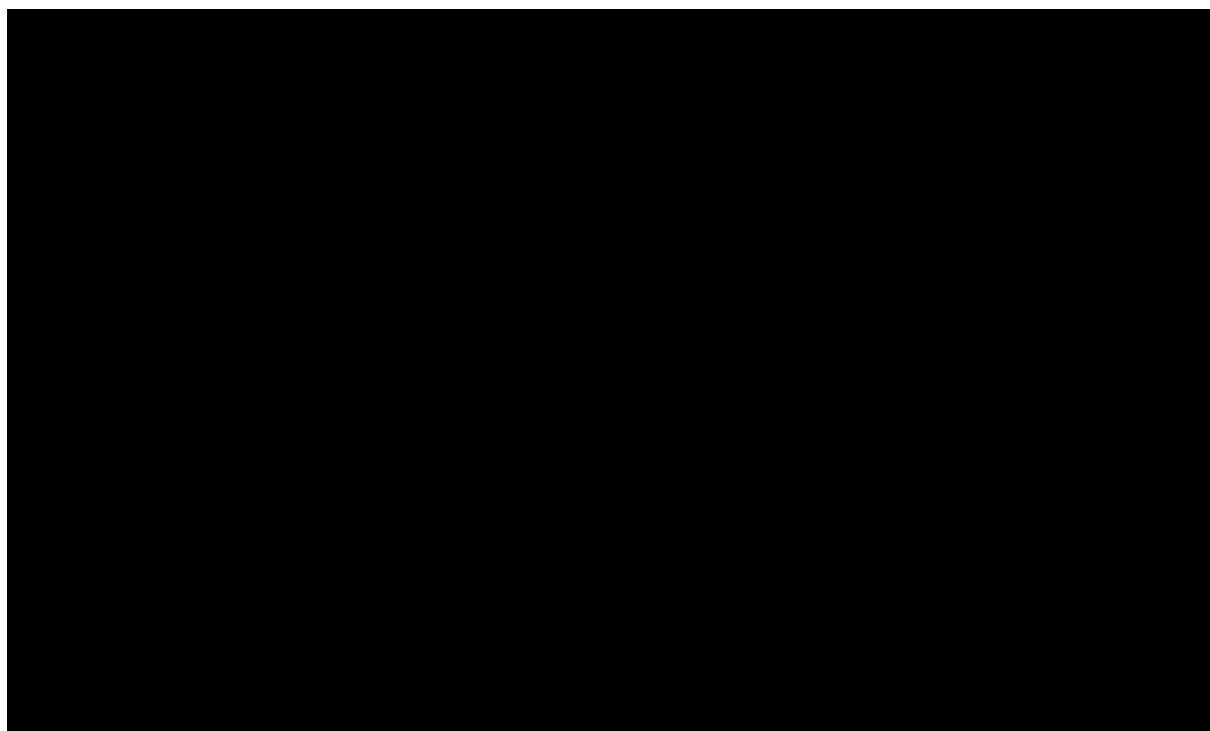
Kategoria	PHE	TRAS	Inkrementalne (PHE vs TRAS)
Koszty całkowite:			
Średnia (95% CI)			
QALY:	14,177 QALY	13,650 QALY	0,526 QALY
Średnia (95% CI)	(11,856; 15,338)	(11,442; 14,865)	(-0,077; 1,136)
ICUR			

W analizie probabilistycznej, w porównaniu terapii PHE vs TRAS, wskaźnik ICUR wyniósł [REDACTED] (vs. [REDACTED]), na co złożyły się inkrementalne koszty w wysokości [REDACTED]

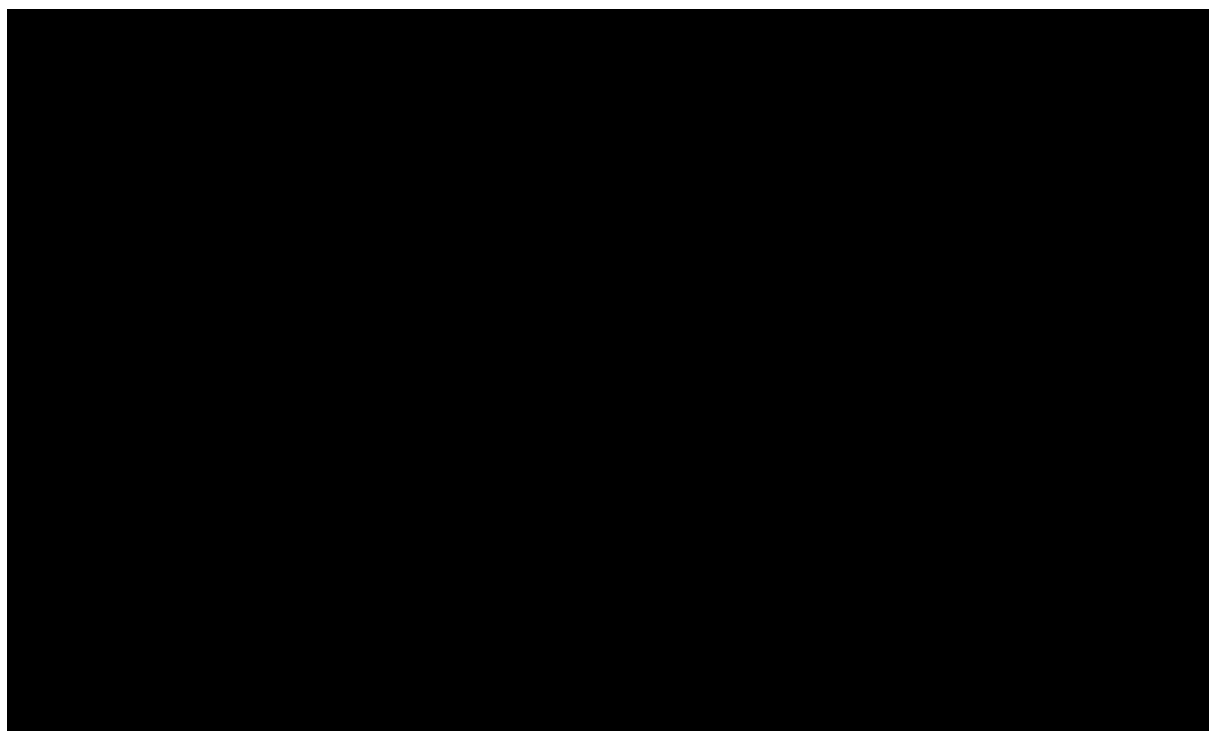
■ oraz inkrementalne efekty zdrowotne w wysokości 0,526 QALY (w analizie podstawowej odpowiednio ■ oraz 0,521 QALY).

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresów rozrzutu (*scatterplot*), w których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją (PERT+TRAS lub PHE) a komparatorem (TRAS). Dodatnie wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) wnioskowanej strategii.

Wykres 13. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS) – terapia PERT+TRAS vs terapia TRAS.



Wykres 14. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS) – terapia PHE vs terapia TRAS.

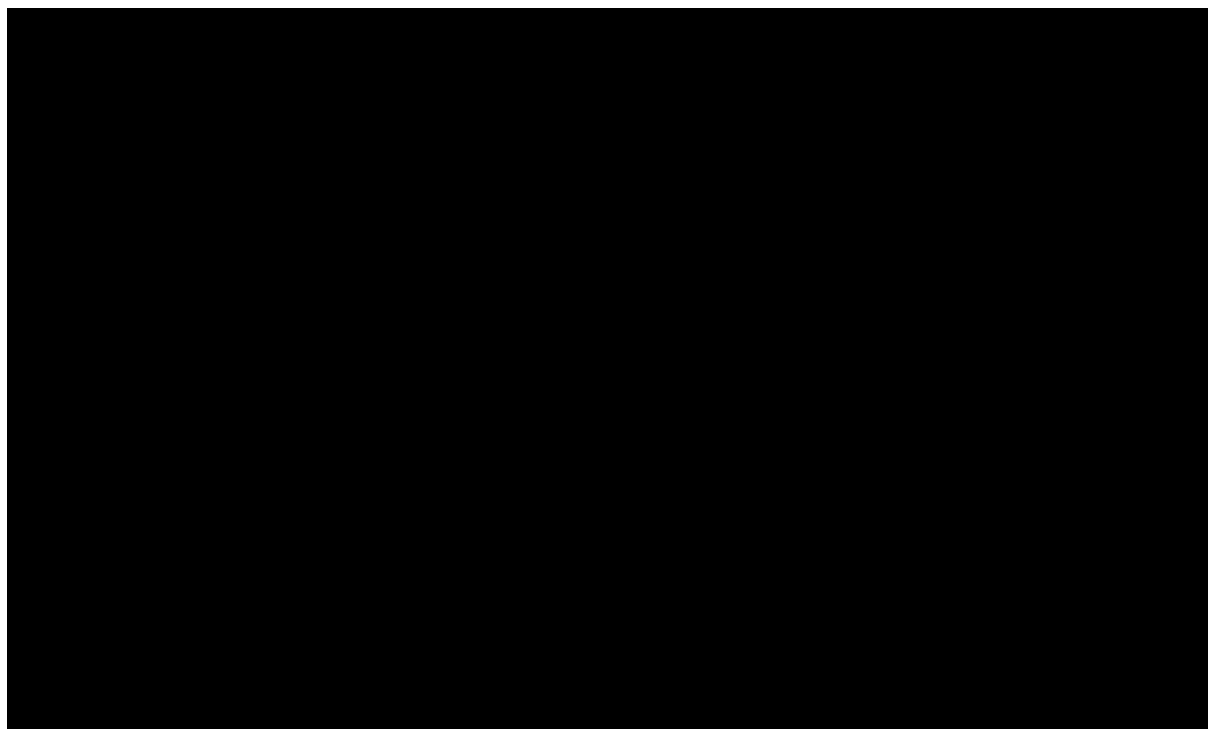


Zaobserwowano znaczny rozrzut inkrementalnych efektów zdrowotnych (QALY), wynikający głównie z dwóch powodów:

- Znacznej ilości parametrów uwzględnionych w analizie probabilistycznej, przez co iteracje, w których jednocześnie skrajne wartości przyjęło kilka z nich, znacząco odstają od wartości średniej,
- Uwzględnienia w analizie probabilistycznej parametrów krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących iDFS z badania *APHINITY*, które mają znaczący, silnie nieliniowy wpływ na wyniki analizy. Dodatkowo, fakt, że parametry krzywej ocenianej interwencji oraz komparatora losowane są jako zmienne niezależne zaburza interpretację wyników, gdyż w rzeczywistości parametry te cechują się, prawdopodobnie znaczącą, korelacją.

Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono ponadto poniżej, w postaci krzywych akceptowalności kosztów-efektywności dla terapii lekiem Perjeta oraz terapii lekiem Phesgo. Krzywe te wyrażają prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanych interwencji, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 15. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności dla terapii PERT+TRAS (z uwzględnieniem RSS).

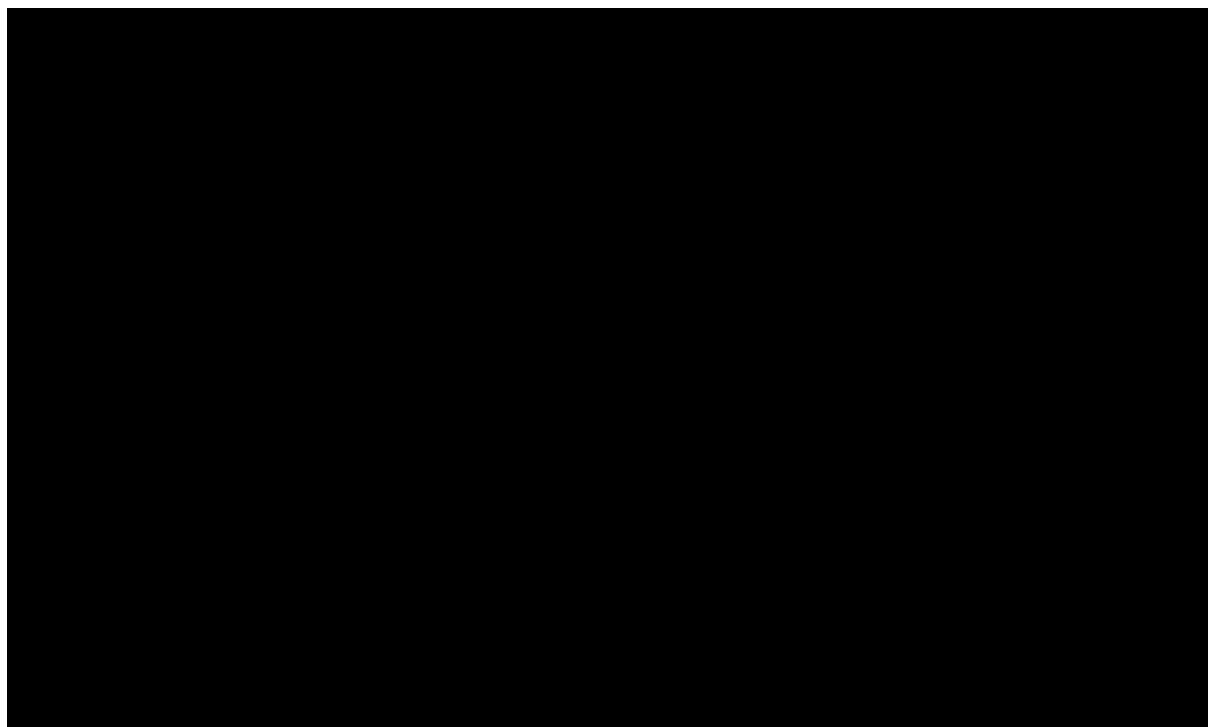


Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (244 821 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Perjeta we wnioskowanym wskazaniu jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [REDACTED] z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności dla terapii PHE (z uwzględnieniem RSS).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (244 821 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Phesgo jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [redacted] z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

7.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnych tabelach zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka odpowiednio dla produktu Perjeta oraz dla produktu Phesgo.

Tabela 57. Wyniki analizy probabilistycznej dla leku Perjeta – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	PERT+TRAS	TRAS	Inkrementalne (PERT+TRAS vs TRAS)
Koszty całkowite:	249 118 zł	109 506 zł	139 612 zł
Średnia (95% CI)	(234 403; 268 066)	(91 110; 133 580)	(120 540; 155 936)
QALY:	14,116 QALY	13,594 QALY	0,522 QALY
Średnia (95% CI)	(11,915; 15,408)	(11,370; 14,912)	(-0,041; 1,166)
ICUR	267 665 zł/QALY		

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

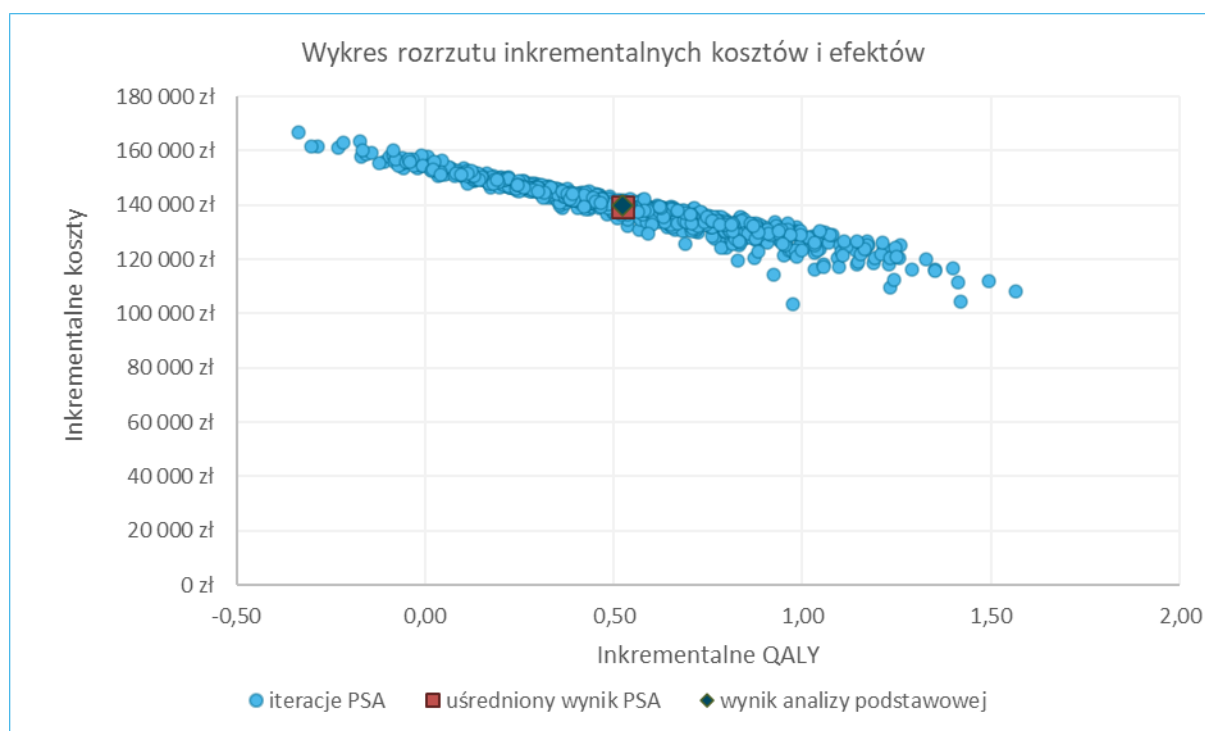
w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 58. Wyniki analizy probabilistycznej dla leku Phesgo – wariant bez uwzględnienia RSS.

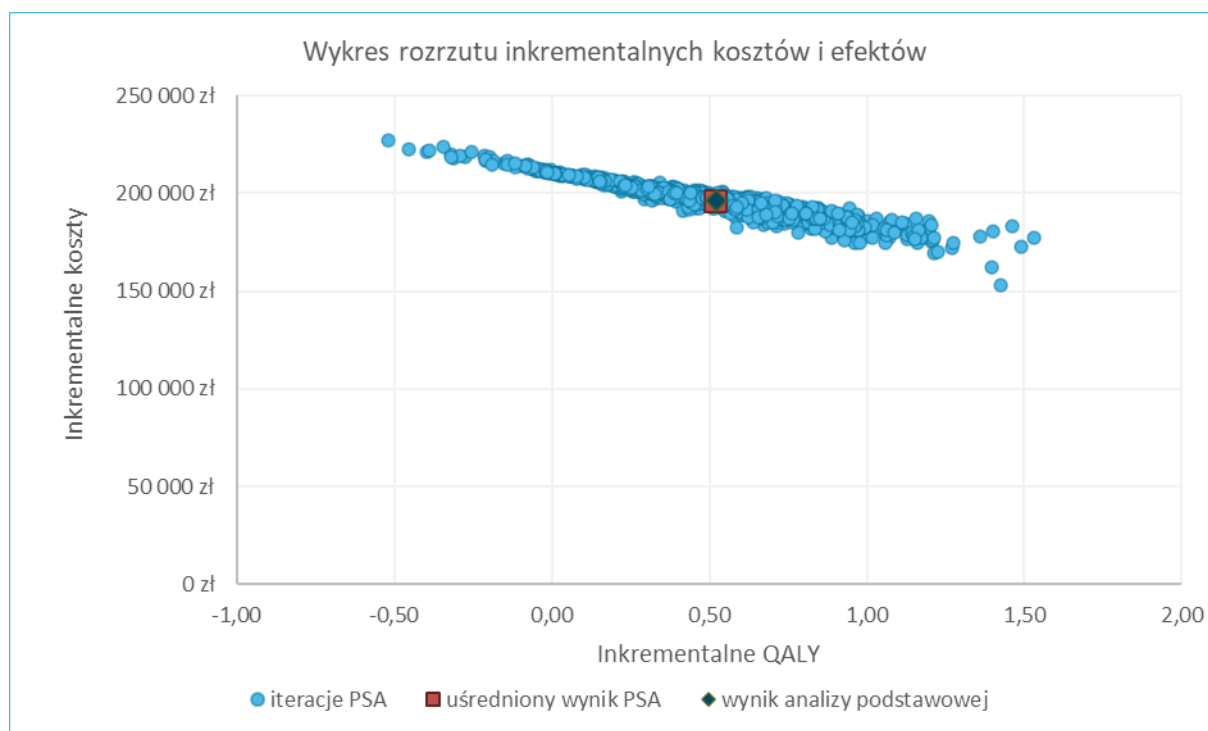
Kategoria	PHE	TRAS	Inkrementalne (PHE vs TRAS)
Koszty całkowite:	305 266 zł	109 076 zł	196 190 zł
Średnia (95% CI)	(292 426; 320 557)	(91 614; 130 205)	(178 011; 213 847)
QALY:	14,098 QALY	13,581 QALY	0,517 QALY
Średnia (95% CI)	(11,849; 15,359)	(11,501; 14,853)	(-0,078; 1,159)
ICUR	379 426 zł/QALY		

Podobnie jak w wariancie z RSS, niepewność wyników zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu dla terapii PERT+TRAS (Wykres 17) oraz PHE (Wykres 18).

Wykres 17. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (bez uwzględnienia RSS) - terapia PERT+TRAS vs terapia TRAS.



Wykres 18. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (bez uwzględnienia RSS) – terapia PHE vs terapia TRAS.

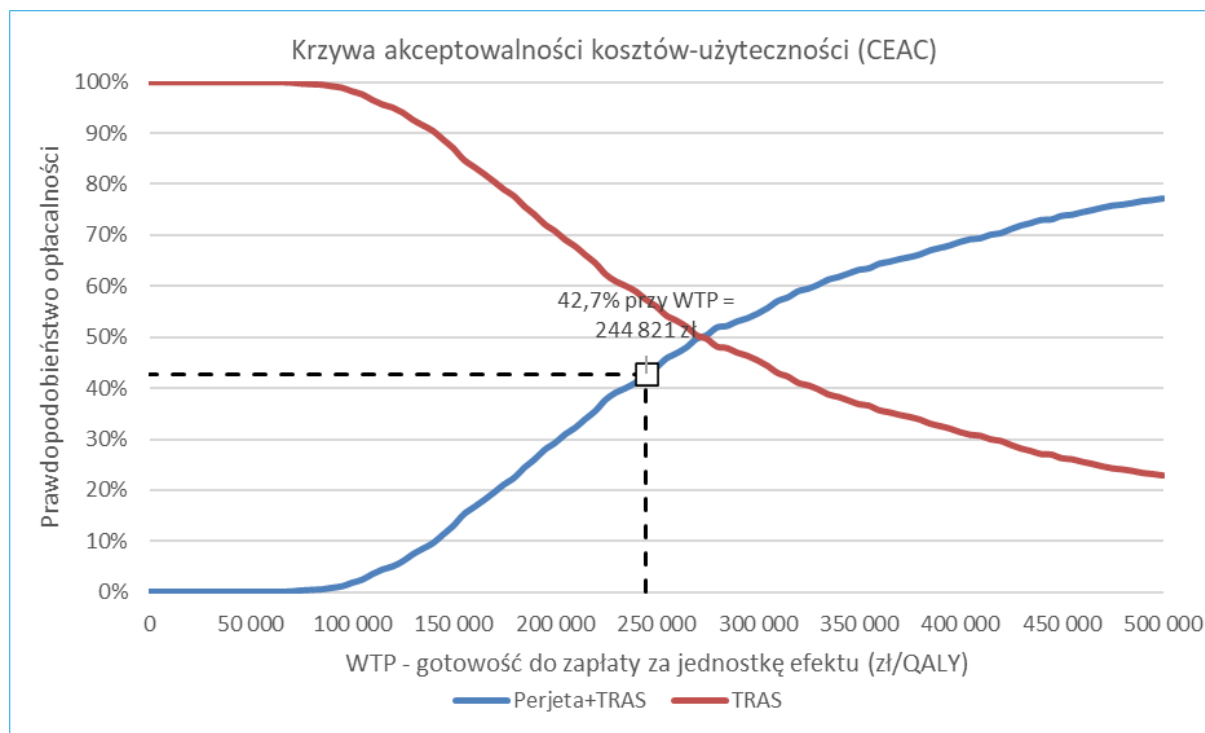


Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności w wariancie bez RSS przedstawiono poniżej.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wykres 19. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności dla terapii PERT+TRAS (bez uwzględnienia RSS).

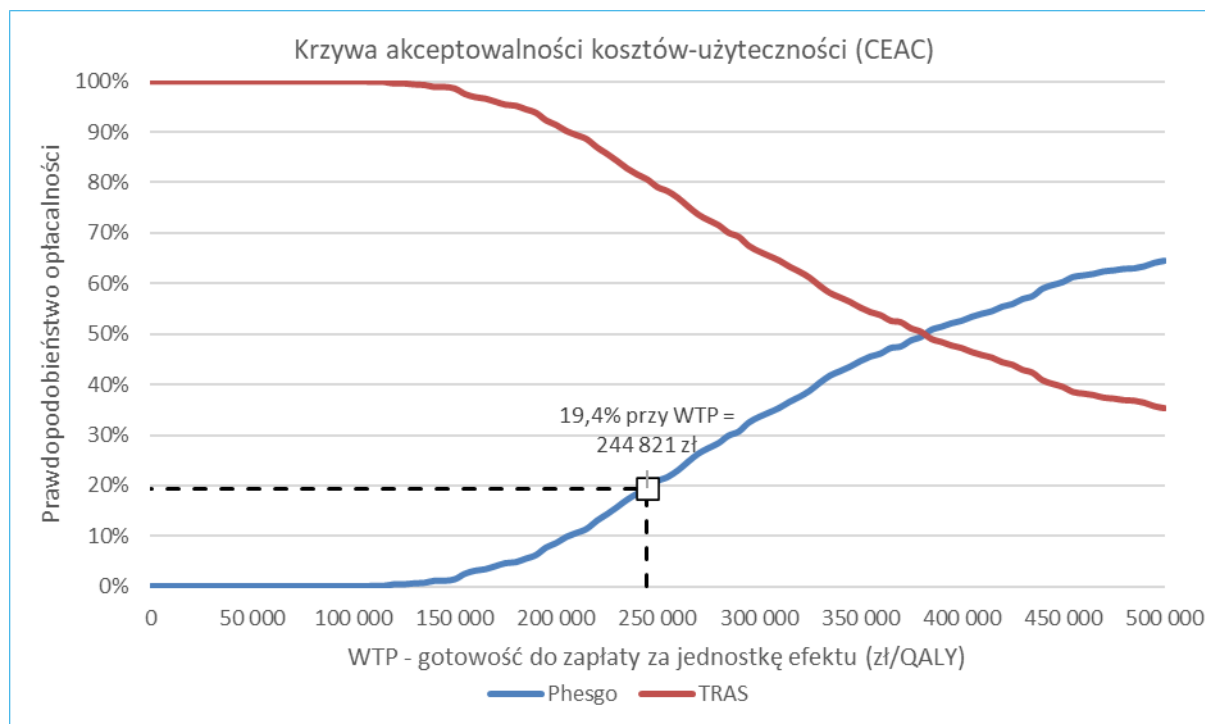


Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (244 821 zł/QALY), terapia PERT+TRAS jest we wnioskowanym wskazaniu kosztowo-efektywna z prawdopodobieństwem 42,7% bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wykres 20. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności dla terapii PHE (bez uwzględnienia RSS).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (244 821 zł/QALY), terapia PHE jest we wnioskowanym wskazaniu kosztowo-efektywna z prawdopodobieństwem 19,4% bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

8 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentek chorych na HER2-dodatniego raka piersi. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej omówiono dodatkowo wybrane ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania:

Odsetek pacjentek z uprzednim leczeniem neoadjuwantowym

Jak przedstawiono w Rozdziale dotyczącym ocenianych interwencji, **liczba cykli pertuzumabu i trastuzumabu w leczeniu adjuwantowym jest uzależniona od liczby cykli zastosowanej przed operacją**, biorąc pod uwagę, że łączna długość leczenia anty-HER2 powinna wynosić 18 cykli lub 1 rok, zgodnie z zapisami

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

proponowanego programu lekowego (por. APD Perjeta Phesgo 2026). Ze względu na powyższe, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Perjeta oraz produktu Phesgo we wnioskowanym wskazaniu, w polskiej praktyce klinicznej pacjentki po uprzednim leczeniu anty-HER2 otrzymają leczenie adjuwantowe o długości średnio 14 cykli (por. Czas trwania leczenia, Rozdział 3.6.6)

W analizie przyjęto, że w warunkach polskich leczenie adjuwantowe w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie stanowić przedłużenie leczenia rozpoczętego przed operacją u większości pacjentek (67% - około 830 spośród 1200 chorych z populacji docelowej por. oszacowanie populacji docelowej, BIA Perjeta Phesgo 2026), jednak **odsetek pacjentek stosujących trastuzumab lub pertuzumab z trastuzumabem na etapie przedoperacyjnym nie jest znany**, co stanowi ograniczenie analizy.

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant konserwatywny uwzględniający stosowanie pełnej terapii adjuwantowej (18 cykli) wraz z kosztami chemioterapii. W analizie PERT+TRAS vs. TRAS uzyskano wzrost wskaźnika ICUR o ok. 18% wzgl. analizy podstawowej, natomiast w analizie PHE vs. TRAS wariant ten prowadził do wzrostu ICUR o ok. 20% wzgl. analizy podstawowej. Powyższe wskazuje na umiarkowany wpływ rozpatrywanego parametru na wyniki analizy. Jednocześnie uwzględnienie pełnej terapii adjuwantowej nie prowadziło do zmiany wnioskowania analizy.

Rozpoczęcie refundacji produktów biopodobnych do Perjeta

W lutym 2026 roku Europejski Komitet ds. Produktów Lekniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zatwierdził rekomendację dopuszczenia Poherdy (pertuzumab) - produktu biopodobnego do Perjeta - do stosowania w leczeniu raka piersi, otwierając tym samym drogę do uzyskania przez ten lek oficjalnego pozwolenia na wprowadzenie go na rynek (EMA 2026).

W przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji produktów Perjeta oraz Phesgo we wnioskowanym wskazaniu, możliwe jest rozpoczęcie refundacji produktów biopodobnych leku Perjeta (w tym Poherdy), co będzie się wiązało ze zmianą wydatków na wnioskowane interwencje, stąd stanowi ograniczenie analizy.

Należy jednak zauważyć, że biorąc pod uwagę wnioskowane instrumenty dzielenia ryzyka (w przypadku produktu Phesgo) oraz mechanizmy ustalania limitu finansowania w obrębie grupy limitowej (w przypadku leku Perjeta), od rozpoczęcia refundacji produktów biopodobnych Perjeta efektywne ceny wnioskowanych interwencji będą niższe od przyjętych w niniejszej analizie, stąd obecnie raportowane wyniki stanowią podejście konserwatywne. W ramach analizy wrażliwości (Rozdział 5.2) rozpatrywano warianty

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

z uwzględnieniem obniżonych, prognozowanych cen wnioskowanych interwencji w całym horyzoncie pierwszej decyzji refundacyjnej wnioskowanym wskazaniu.

Sposób podania leków w formie podskórnej (podanie ambulatoryjne vs hospitalizacja)

Kolejnym ograniczeniem analizy jest sposób rozliczenia świadczenia związanego z podaniem leków w formie podskórnej. W analizie uwzględniono, że podanie ambulatoryjne będzie rozliczane odbywać się w 90% przypadków podania leku w formie podskórnej, natomiast 10% będą stanowiły podania w ramach hospitalizacji.

Powyższe założenie przyjęto zgodnie z założeniami Wnioskodawcy zastosowanymi także we wnioskach refundacyjnych *Phesgo 2025* (Zlecenie MZ 81/2025) oraz *Tecentriq 2024* (Zlecenie MZ 97/2024).

Odsetek podań ambulatoryjnych równy 90% może być uzasadniony etapem leczenia (terapia pooperacyjna), gdzie pacjentki są w względnie dobrym stanie zdrowotnym w porównaniu z chorymi leczonymi w stadium zaawansowanym. Jednocześnie, po uprzednim leczeniu przedoperacyjnym nie stosuje się jednoczesnej chemioterapii podawanej dożylnie, co stanowi dodatkową przesłankę za brakiem konieczności hospitalizacji pacjentek.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant z założeniem rozliczenia podań podskórnych w ramach świadczenia ambulatoryjnego u 63% pacjentek (por. Rozdział 5.2).

Skuteczność leczenia w chorobie zaawansowanej

W modelu, w fazie choroby zaawansowanej (przerzutowej), przeżycie pacjentek oszacowano na podstawie badań interwencji stosowanych w jej leczeniu. Przyjęte udziały poszczególnych technologii medycznych w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej mają więc wpływ nie tylko na koszty, ale i efekty zdrowotne osiągnęte w modelu.

Łączenie wyników różnych badań w jednym modelu związane jest z wieloma ograniczeniami, chociażby dotyczącymi porównywalności pomiędzy populacjami pacjentek w tych badaniach. Niemniej wyniki badania *APHINITY*, wykorzystywanego jako główne źródło dla fazy przed nawrotem choroby nie mogą być ekstrapolowane na fazę ponawrotową, co uzasadnia konieczność uwzględnienia wyników innych badań.

W modelu uwzględniono jedynie efektywność terapii stosowanych w pierwszej linii choroby zaawansowanej i koszty pierwszej oraz drugiej linii. Pominięcie efektywności drugiej linii leczenia ma na celu

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

utrzymanie poziomu skomplikowania modelu ekonomicznego na rozsądnym poziomie, a także uniknięcia przyjmowania kolejnych, wysoce niepewnych założeń. Należy przy tym zaznaczyć, że przeprowadzona walidacja zewnętrzna na wysoką zgodność projekcji przeżycia całkowitego uzyskanych w modelu z obserwowanym przeżyciem (10-letnie krzywe Kaplana-Meiera OS) w badaniu APHINITY.

Dodatkowe ograniczenie w kontekście modelowania kosztów leczenia po wystąpieniu wznowy stanowiła definicja nawrotów wczesnych. W analizie przyjęto definicję zgodnie z programem lekowym B.9.FM (MZ 17/03/2026), zgodnie z którą wznowę wczesną klasyfikuje się jako wystąpienie przerzutów w okresie 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia adjuwantowego, co oznacza w przybliżeniu okres do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego (zakładając pełny, roczny okres leczenia pooperacyjnego). Jednocześnie, w badaniu *EMILIA* dla leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) wczesną wznowę definiowano jako wystąpienie przerzutów w okresie 18 miesięcy od rozpoczęcia terapii pooperacyjnej. Zastosowanie przyjętego w analizie założenia (wczesna wznowa jako 24 mies. od rozpoczęcia leczenia) jest jednak konieczne dla zachowania spójności z programem lekowym w kontekście refundacji trastuzumabu emtanzyna (MZ 17/03/2026).

Ograniczenia analizy klinicznej

Biorąc pod uwagę, że analiza ekonomiczna oparta jest o badania kliniczne włączone do analizy klinicznej produktów Perjeta i Phesgo, wskazane w *AKL Perjeta Phesgo 2026* ograniczenia związane z dowodami klinicznymi mają zastosowanie również w niniejszej analizie.

9 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na potrzeby oceny efektywności kosztów zastosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem (produkt leczniczy Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem lub produkt leczniczy Phesgo) u dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi w leczeniu adjuwantowym.

Analiza ekonomiczna przyjęła formę analizy koszty-użyteczność, której końcowym wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu komparatora przez ocenianą interwencję. Ocenianymi interwencjami były:

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- terapia celowana pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (produkt Perjeta + trastuzumab S.C./IV, podawane niezależnie) i chemioterapią, jeśli nie była ona stosowana przed operacją (schemat **PERT+TRAS**),
- terapia celowana w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego (produkt Phesgo) z chemioterapią, jeśli nie była ona stosowana przed operacją (schemat **PHE**).

Jako komparator przyjęto trastuzumab, aktualnie refundowany w rozważanym wskazaniu w ramach programu B.9.FM (MZ 17/03/2026). W rejestracyjnym badaniu RCT III fazy *APHINITY*, terapię pertuzumabem (IV) z trastuzumabem porównano bezpośrednio (*head-to-head*) z przyjętym w analizie komparatorem co pozwoliło na wiarygodne porównanie obu terapii w ramach przeprowadzonego modelowania. Jednocześnie, zgodnie z wynikami badania klinicznego RCT III fazy *FeDeriCa* (Tan 2021), przyjęto, że skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania obu wnioskowanych interwencji (produkt Perjeta z trastuzumabem oraz produkt Phesgo) są nieróżniące.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk-Sharing Scheme*) oraz bez RSS. W ramach umowy RSS

[Redacted text block]

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia jednej uśrednionej pacjentki w horyzoncie dożywotnim. Przebieg życia podzielono na stany chorobowe/zdrowia mogące wystąpić w rozważanej populacji, związane przeżyciem bez choroby inwazyjnej, ewentualnym nawrotem nieprzerzutowym, chorobie zaawansowanej (rozległej) oraz zgonem pacjentki. Przyjęte stany zdrowia w sposób

realny odwzorowują przebieg życia chorego na raka piersi. Struktura modelu była wcześniej wykorzystywana w modelowaniu przebiegu przeżycia pacjentek z wczesnym rakiem piersi i przeszła pozytywnie walidację przez światowe agencje oceny technologii medycznych, takie jak np. *NICE* (*NICE TA424*).

Ze względu na dostępność bardziej skutecznych niż stosowane w badaniu *APHINITY* technologii medycznych w leczeniu choroby zaawansowanej w warunkach rzeczywistej praktyki, w analizie podstawowej przebieg przeżycia pacjentek po doświadczeniu przerzutów choroby oparto dostępne wyniki badań klinicznych dla tych interwencji, czyli o badania *EMILIA* (dla nawrotów wczesnych), *CLEOPATRA* (dla pertuzumabu skojarzonego z trastuzumabem i chemioterapią w chorobie zaawansowanej) oraz *M77001* (dla chemioterapii w chorobie zaawansowanej).

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskonta wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentek w kosztach całkowitych leczenia raka piersi.

W analizie kosztów uwzględniono wszystkie najważniejsze kategorie bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych w przebiegu leczenia: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty opieki standardowej, koszty dalszego leczenia po nawrocie choroby, koszty opieki terminalnej.

Koszty refundacji pertuzumabu stanowiły główną składową kosztów ponoszonych przez NFZ w horyzoncie dożywotnim zarówno w przypadku terapii PERT+TRAS, jak i terapii PHE. Wśród pozostałych składowych kosztu całkowitego zarówno w przypadku terapii PERT+TRAS, jak i PHE, za wyróżniające w obu należy uznać również koszty leczenia choroby zaawansowanej. W oszacowaniu kosztów jednostkowych wykorzystano katalogi leków i świadczeń NFZ, a zużycie najważniejszych zasobów (długość leczenia, częstość AEs, struktura dalszego aktywnego leczenia po progresji) określono w oparciu o badania *APHINITY* oraz *HERA*.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości (w wariacie z RSS), parametry o większym wpływie na wyniki w porównaniu terapii **PERT+TRAS vs. TRAS** [zmiany ICUR podano względem analizy podstawowej] były:

- brak uwzględnienia stóp dyskontowania: spadek ICUR o 54%,

- alternatywne modelowanie krzywej iDFS poprzez HR z badania PEONY: spadek ICUR o 54% lub poprzez model parametryczny Gomperta: wzrost ICUR o 7%, oraz
- naliczanie u wszystkich pacjentek pełnego leczenia adjuwantowego (18 cykli, zakładając brak stosowania neoadjuwantu anty-HER2): wzrost ICUR o 18%.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości (w wariacie z RSS), parametry o większym wpływie na wyniki w porównaniu terapii **PHE vs. TRAS** [zmiany ICUR podano względem analizy podstawowej] były:

- erozja ceny Phesgo po wejściu biopodobnego pertuzumabu o -44% lub o -12%: spadek ICUR odpowiednio o 67% i 18%,
- brak uwzględnienia stóp dyskontowania: spadek ICUR o 56%,
- alternatywne modelowanie krzywej iDFS poprzez HR z badania PEONY: spadek ICUR o 52% lub poprzez model parametryczny Gomperta: wzrost ICUR o 7%, oraz
- naliczanie u wszystkich pacjentek pełnego leczenia adjuwantowego (18 cykli, zakładając brak stosowania neoadjuwantu anty-HER2): wzrost ICUR o 20%.

W pozostałych wariantach zmiana wartości ICUR nie przekroczyła 10%. Zarówno dla produktu Perjeta, jak i dla produktu Phesgo, w żadnym z rozpatrywanych scenariuszy w wariancie z uwzględnieniem RSS nie odnotowano zmiany wnioskowania.

Analiza wrażliwości wykazała względną stabilność uzyskanych wyników, choć należy mieć na uwadze niepewność oszacowania związaną z wystąpieniem erozji cen produktu Phesgo, modelowaniem iDFS oraz odsetkiem pacjentek poddanych uprzednio terapii neoadjuwantowej anty-HER2 (co wpływa na długość terapii adjuwantowej).

Punktowe oszacowania ICUR w probabilistycznej analizie wrażliwości były bardzo zbliżone do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej, jednak rozkład wyników analizy probabilistycznej wskazuje na względnie dużą niepewność oszacowania inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianych interwencji.

W wariancie z uwzględnieniem RSS zastosowanie produktu leczniczego Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem (terapia PERT+TRAS) jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem ██████████

natomiast zastosowanie produktu leczniczego Phesgo (terapia PHE) jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [REDACTED] (przy przyjęciu ustawowego progu opłacalności kosztowej).

Walidację zewnętrzną modelu przeprowadzono w dwóch etapach: po pierwsze w ramieniu pertuzumabu z trastuzumabem oraz w ramieniu komparatora porównano przebieg krzywych OS przyjętych w modelu z krzywymi 10-letnimi, uzyskanymi w badaniu *APHINITY* (Roche 2026, dane niepublikowane). W drugiej części walidacji zewnętrznej zestawiono 10-letnie odsetki DFS oraz OS wyznaczone w ramieniu komparatora (trastuzumabu) z wynikami obserwacji długookresowej w badaniach *HERA*, *BCIRG006*, *NSABP B-31* oraz *NCCTG N9831*. Wyniki walidacji opisano w Rozdziale 4.3.

Modelowanie przeżycia całkowitego pacjentek (etap pierwszy) było spójne z przebiegiem krzywych OS badania *APHINITY*, natomiast w zestawieniu 10-letnich odsetków iDFS oraz OS uzyskano wartości nieco wyższe względem porównywanych badań, co może wynikać odpowiednio z odmiennej definicji porównywanego punktu końcowego (iDFS vs. DFS) w badaniach referencyjnych (*HERA*, *BCIRG 006*, *NSABP B-31*, *NCCTG N9831*) oraz w przypadku OS może wynikać ze wzrostu dostępności nowoczesnych opcji terapeutycznych.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono dwa opracowania ekonomiczne w postaci publikacji pełnotekstowych: *Garrison 2019* oraz *Nusawat 2024*.

W obu opracowaniach ocenę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (odpowiednio: w Stanach Zjednoczonych [*Garrison 2019*] oraz w Japonii [*Nusawat 2024*]), a opisane wyniki analizy pochodziły z modelu Markowa, który miał analogiczną strukturę do przedstawionego w niniejszej analizie (model Markowa z 6 stanami zdrowia: (1) przeżycie bez choroby inwazyjnej (iDFS); (2) nawrót bez przerzutów; (3) remisja; (4) pierwsza linia przerzutowego raka piersi (mBC); (5) kolejne linie w mBC; i (6) zgon). W obu analizach ocenianą interwencję stanowiła terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem oraz możliwą chemioterapią, natomiast jako komparator przyjęto trastuzumab +/- CTH.

Zarówno w badaniu *Garrison 2019*, jak i w badaniu *Nusawat 2024*, terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym chorych na wczesnego raka piersi została uznana za opłacalną (ICUR 87 929 \$/QALY dla progu 50 000 \$/QALY-175 000 \$/QALY [*Garrison 2019*] oraz 24 561 \$/QALY dla progu 34 500 \$/QALY [*Nusawat 2024*]).

W ramach wyszukiwania uzupełniającego raportów zagranicznych agencji HTA, odnaleziono 4 analizy ekonomiczne: *NICE 2018* (ICUR: 34 087 £/QALY - ocena wnioskodawcy; ICUR: 60 679 £/QALY - ocena ERG), *SMC 2020* (ICUR: 31 412 £/QALY - ocena wnioskodawcy), *NCPE 2019* (ICUR: 58 285 €/QALY - ocena wnioskodawcy; ICUR: 75 400 €/QALY - ocena analityków NCPE), *CADTH/CDA-AMC 2018* (ICUR: 32 202 \$/QALY - ocena wnioskodawcy, ICUR: 75 904 \$/QALY - ocena EGP).

10 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że pertuzumab stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym u dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi jest interwencją bardziej skuteczną i bardziej kosztowną od monoterapii trastuzumabem.

W przypadku produktu Phesgo (pertuzumab z trastuzumabem, podawane w formie podskórnej), koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wariancie z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego. W przypadku produktu Perjeta (pertuzumab podawany dożylnie) z trastuzumabem, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wariancie z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego.

Uzyskane wartości ICUR dla wnioskowanych interwencji znajdują się odpowiednio o [REDACTED] (terapia PERT+TRAS) oraz o [REDACTED] (terapia PHE) poniżej ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych, ustalonego na poziomie 244 821 zł/QALY.

Zastosowanie leczenia z udziałem wnioskowanych interwencji (produkt Perjeta lub Phesgo) prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 0,52 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości:

- w przypadku terapii PHE: średnio [REDACTED] (w wariancie z RSS) na jedną pacjentkę w horyzoncie dożywotnim.
- w przypadku terapii PERT+TRAS: średnio [REDACTED] (w wariancie z RSS) na jedną pacjentkę w horyzoncie dożywotnim,

Analiza wrażliwości wykazała względną stabilność uzyskanych wyników, choć należy mieć na uwadze niepewność oszacowania związaną z erozją cen produktu Phesgo, modelowaniem krzywych iDFS oraz

odsetkiem pacjentek poddanych uprzednio terapii neoadjuwantowej (co wpływa na długość terapii adjuwantowej).

W kontekście potrzeb klinicznych należy stwierdzić, że wciąż znaczący odsetek chorych z wczesnym rakiem piersi (ok. 30%) doświadcza nawrotu choroby (por. *APD Perjeta Phesgo 2026*). Niezaspokojoną potrzebę we wnioskowanym wskazaniu stanowią szczególnie pacjentki z wyjściowo powiększonymi i zajęтыми węzłami chłonnymi (cN+, co stanowi czynnik wysokiego ryzyko wznowy), u których średnica guza nie przekracza 2 cm (20 mm), przez co **nie mają one możliwości zastosowania pertuzumabu w ramach leczenia przedoperacyjnego** (*APD Perjeta Phesgo 2026*).

Podwójnej blokady HER2 w leczeniu neoadjuwantowym nie otrzymują także pacjentki u których zajęcie węzłów chłonnych nie jest wykrywane na etapie przedoperacyjnej oceny klinicznej i radiologicznej – często kwalifikowane są do leczenia chirurgicznego z pominięciem systemowego leczenia neoadjuwantowego. Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi praktyki klinicznej, ta grupa pacjentek bezwzględnie wymaga wdrożenia podwójnej blokady HER2 w leczeniu adjuwantowym. Co więcej, w przypadku chorych kwalifikujących się na leczenie neoadjuwantowe pertuzumabem, ograniczenie podwójnej blokady HER2 wyłącznie do krótkotrwałego leczenia neoadjuwantowego (od 3 do 6 cykli) jest strategią niewystarczającą (*APD Perjeta Phesgo 2026*).

Udostępnienie zintensyfikowanej terapii skojarzonej pertuzumabu z trastuzumabem na wczesnym etapie choroby będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych z wysokim ryzykiem wznowy.

11 Załączniki

11.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 59. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	– bieżące konsultacje – ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDACTED]	– modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich – przeprowadzenie obliczeń i opis wyników – analiza kosztów – przygotowanie analizy wrażliwości – korekta i formatowanie tekstu
[REDACTED]	– przeprowadzenie obliczeń i opis wyników – przygotowanie analizy wrażliwości – opis metodyki analizy – walidacja modelu – opis ograniczeń analizy, dyskusja, wnioski końcowe
[REDACTED]	– przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – przegląd systematyczny użyteczności – opis metodyki analizy
[REDACTED]	– dyskusja i wnioski końcowe
[REDACTED]	– bieżące konsultacje – korekta i formatowanie tekstu – ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

11.2 Tablice trwania życia

W modelu do prognozowania przeżycia całkowitego wykorzystywano tablice trwania życia kobiet w Polsce (*GUS 2026*). Najnowsze dostępne dane prezentowane przez Główny Urząd Statystyczny dotyczą 2024 roku. Roczne prawdopodobieństwo zgonu kobiet zależnie od wieku przeliczono na prawdopodobieństwo na cykl modelu (1 miesiąc) wykorzystując wzór:

$$mortality_{cycle} = 1 - (1 - mortality_{year})^{1/12}$$

Tabela 60. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (*GUS 2026*).

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (1 miesiąc)
51	0,00224	0,00019
52	0,00247	0,00021
53	0,00272	0,00023
54	0,00301	0,00025
55	0,00332	0,00028
56	0,00369	0,00031
57	0,00410	0,00034
58	0,00455	0,00038
59	0,00506	0,00042
60	0,00563	0,00047
61	0,00628	0,00052
62	0,00699	0,00058
63	0,00777	0,00065
64	0,00861	0,00072
65	0,00950	0,00080
66	0,01046	0,00088
67	0,01146	0,00096
68	0,01257	0,00105
69	0,01377	0,00115
70	0,01514	0,00127
71	0,01669	0,00140
72	0,01843	0,00155
73	0,02039	0,00172

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (1 miesiąc)
74	0,02261	0,00190
75	0,02508	0,00211
76	0,02785	0,00235
77	0,03093	0,00261
78	0,03440	0,00291
79	0,03829	0,00325
80	0,04275	0,00363
81	0,04789	0,00408
82	0,05392	0,00461
83	0,06100	0,00523
84	0,06927	0,00596
85	0,07873	0,00681
86	0,08936	0,00777
87	0,10100	0,00883
88	0,11346	0,00999
89	0,12668	0,01122
90	0,14068	0,01256
91	0,15545	0,01398
92	0,17105	0,01551
93	0,18751	0,01716
94	0,20475	0,01891
95	0,22266	0,02077
96	0,24111	0,02273
97	0,25997	0,02478
98	0,27907	0,02690
99	0,29826	0,02908
100	0,31737	0,03132

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

11.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

11.3.1 Metodyka

11.3.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

11.3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: pacjentki chore na wczesnego raka piersi, ze stwierdzoną obecnością przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych na podstawie badania pooperacyjnego (pN+), leczone pooperacyjnie (adjuwantowo),
- Interwencja: pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem,
- Komparator: dowolny;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

11.3.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

11.3.1.4 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych prze-pro-wadzono **27 lutego 2026 roku**, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *MEDLINE* (przez *Pubmed*) oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii Perjeta + Phesgo w leczeniu adju-wantowym raka piersi – *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 391 882
#2	Perjeta OR "Phesgo" OR pertuzumab OR (pertuzumab AND trastuzumab) OR PERT OR (PERT AND TRAS)	3 624
#3	#1 AND #2	205
#4	breast AND (cancer OR carcinoma OR tumor)	587 882
#5	adjuvant OR operable OR early OR locally advanced	9 160 149
#6	#3 AND #4 AND #5	61

Tabela 62. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii Perjeta + Phesgo w leczeniu adju-wantowym raka piersi – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	122 388
#2	Perjeta OR "Phesgo" OR pertuzumab OR (pertuzumab AND trastuzumab) OR PERT OR (PERT AND TRAS)	1 208
#3	#1 AND #2	68
#4	breast AND (cancer OR carcinoma OR tumor)	52 760
#5	adjuvant OR operable OR early OR 'locally advanced'	228 123
#6	#3 AND #4 AND #5	21

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 82 publikacje, które zostały pod-dane analizie.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

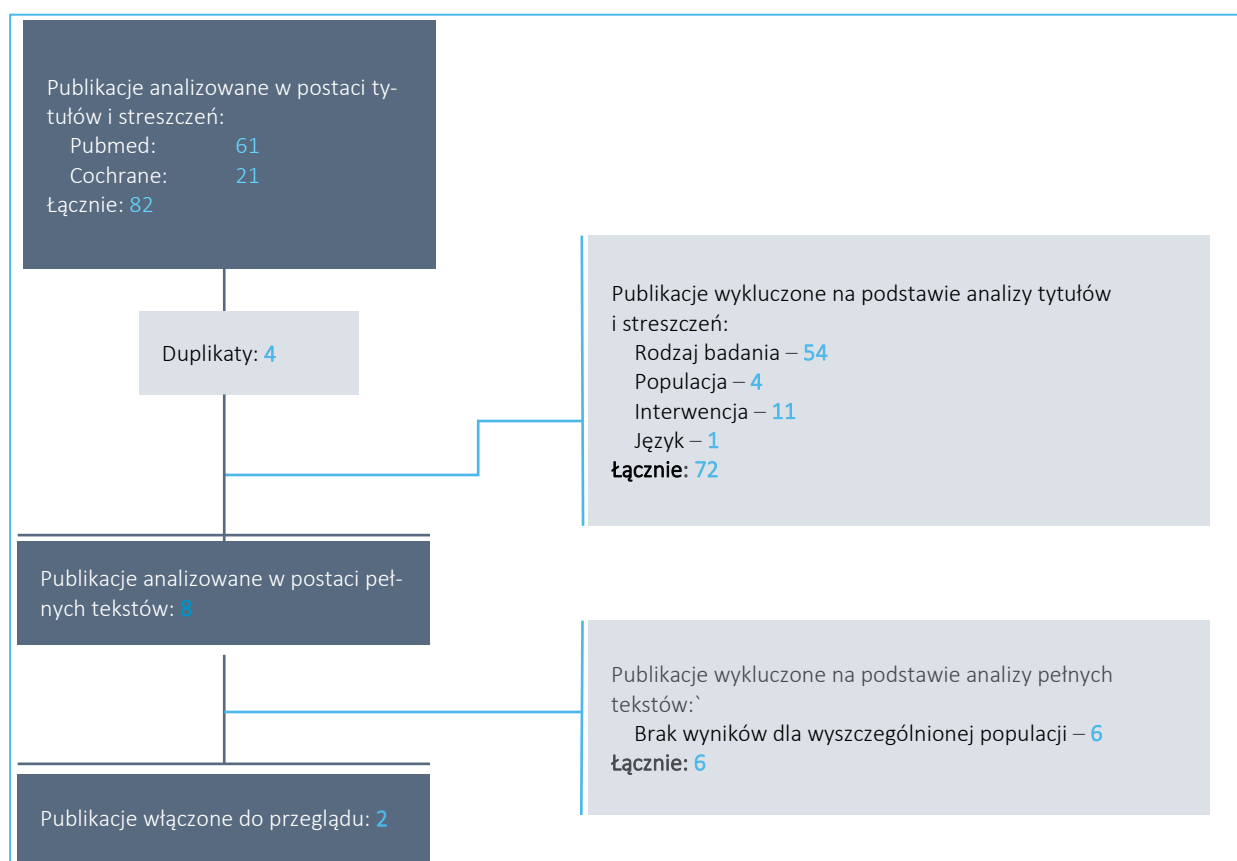
w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

11.3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 82 publikacji. Odnalezione doniesienie naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 21. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Perjeta.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono dwa opracowania ekonomiczne w postaci publikacji pełnotekstowych: *Garrison 2019* oraz *Nusawat 2024*. Poniżej zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Tabela 63. Charakterystyka metodyki i wyniki analiz włączonych do przeglądu.

Publikacja (kraj)	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Garrison 2019</i> (Stany Zjednoczone)	- Populacja: chore na HER2-dodatniego eBC z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, leczone adjuwantowo¹ - Sposób modelowania: model Markowa, - Typ analizy: CUA, CEA - Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ - Horyzont: dożywotni, - Dyskontowanie: 3% (koszty i efekty), - Użyteczności: badanie RCT <i>APHINITY</i>, - Źródło danych klinicznych: badanie RCT <i>APHINITY</i>, - Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY- 175 000 \$/QALY².	PERT+TRAS+CTH vs. TRAS+CTH	<u>ICUR: 87 929 \$/QALY</u> <u>ICER: 77 684 \$/LY</u> Δkoszty: 66 647 \$ ΔQALY: 0,76 ΔLY: 0,86
<i>Nusawat 2024</i> (Japonia)	- Populacja: chore na HER2-dodatniego eBC z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, leczone adjuwantowo³, - Sposób modelowania: model Markowa, - Typ analizy: CUA - Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ - Horyzont: dożywotni, - Dyskontowanie: 2% (koszty i efekty), - Użyteczności: badanie RCT <i>APHINITY</i>, <i>Shiroiwa 2021</i>⁴, - Źródło danych klinicznych: badanie RCT <i>APHINITY</i>, - Próg opłacalności: 34 500 \$/QALY⁵	PERT+TRAS (+/- CTH) vs TRAS (+/- CTH) ⁶	<u>ICUR: 24 561 \$/QALY</u> ΔQALY: 0,64 Δkoszty: 15 775 \$

1 Porównanie przeprowadzono w trzech grupach zgodnych z badaniem *APHINITY*: ITT, z zajętymi węzłami (*node-positive*) oraz brakiem ekspresji hormonalnej (*HR-negative*). Na potrzeby niniejszej analizy w tabeli uwzględniono wyniki w grupie z zajętymi węzłami chłonnymi (*node-positive*);

2 zalecane jest przyjęcie progu opłacalności w postaci przedziału od 50 000 \$/QALY do 200 000 \$/QALY;

3 Porównanie przeprowadzono w trzech grupach: ITT, z zajętymi węzłami (*node-positive*) oraz brakiem zajętych węzłów chłonnych (*node-negative*). Na potrzeby niniejszej analizy w tabeli uwzględniono wyniki w grupie z zajętymi węzłami chłonnymi (*node-positive*);

4 wartości użyteczności zaczerpnięte z badania *APHINITY*, skorygowane względem populacji ogólnej Japonii według *Shiroiwa 2021* (zob. Shiroiwa T, Fukuda T, Ikeda S, Takura T, Moriwaki K. Development of an official guideline for the economic evaluation of drugs/medical devices in Japan. Value Health. 2017;20(3):372–8. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.08.726>);

5 ICER przyjęto zgodnie z progiem opłacalności wynoszącym 5 000 000 JPY/QALY, zgodnie z zaleceniami japońskich wytycznych, i przeliczono na dolary amerykańskie po kursie 145 JPY za 1 \$, co odpowiada 34 500 \$/QALY;

6 zgodnie z japońskimi danymi RWD opublikowanymi w *Yasunaga 2019* (zob. Yasunaga H. Chpter II the diagnosis procedure combination database. Ann Clin Epidemiol. 2019;1(3):76–9), spośród chorych leczonych trastuzumabem w monoterapii, 73,9% nie otrzymywało chemioterapii.

Zidentyfikowane analizy ekonomiczne *Garrison 2019* oraz *Nusawat 2024* korzystały z analogicznego modelu farmakoekonomicznego do przedstawionego w niniejszej analizie, opartego o badanie *APHINITY* (model Markowa z 6 stanami zdrowia: (1) przeżycie bez choroby inwazyjnej (iDFS); (2) nawrót bez przerzutów; (3) remisja; (4) pierwsza linia przerzutowego raka piersi (mBC); (5) kolejne linie w mBC; i (6) zgon.). W obu opracowaniach ocenę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (odpowiednio: w Stanach Zjednoczonych [Garrison 2019] oraz w Japonii [Nusawat 2024]). W obu analizach populację docelową stanowią chore na HER2-dodatniego raka piersi

(przyjęty w modelu model Markowa uwzględniał możliwość przejścia pacjentek ze stanu wczesnego raka piersi do stanu choroby przerzutowej), jednak na potrzeby niniejszej analizy w tabeli uwzględniono charakterystykę oraz wyniki w grupie chorych na wczesnego raka piersi z zajęciem węzłów chłonnych (*node-positive*), otrzymujących terapię adjuwantową. W obu analizach ocenianą interwencję stanowiła terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem oraz możliwą chemioterapią, natomiast jako komparator przyjęto trastuzumab +/- CTH.

W obu analizach terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym chorych na wczesnego raka piersi została uznana za opłacalną (ICUR 87 929 \$/QALY dla progu 50 000 \$/QALY-175 000 \$/QALY [Garrison 2019] oraz 24 561 \$/QALY dla progu 34 500 \$/QALY [Nusawat 2024]).

11.3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Uzupełniając do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia **4. marca 2026 roku**. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem (Perjeta lub Phesgo), w leczeniu adjuwantowym chorych na wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD *Perjeta Phesgo 2026*):

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)/ Canada's Drug Agency (CDA-AMC)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*.

Oceny ekonomiczne terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem odnaleziono na stronach brytyjskiej agencji *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018)*, szkockiej *Scottish Medicines Consortium (SMC 2020)*, irlandzkiej *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2019)* oraz kanadyjskiej *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health/ Canada's Drug Agency (CADTH/CDA-AMC 2018)*. Zestawienie najważniejszych informacji dotyczących metodyki oraz wyników analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

W ramach wyszukiwania uzupełniającego zagranicznych analiz HTA odnaleziono także dwa raporty australijskiej agencji *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2018, PBAC 2019)*, zawierające analizę kosztów-użyteczności schematu PERT+TRAS+CTH względem TRAS+CTH, jednak z uwagi na poufność danych nie przedstawiono wyników tej analizy. Z uwagi na brak możliwości przedstawienia wyników analiz *PBAC 2018* oraz *PBAC 2019* z powodu ich niejawności, nie uwzględniono ich w poniższej tabeli.

Tabela 64. Wybrane wyniki analiz Wnioskodawcy ocenianych przez inne agencje HTA.

Publikacja (kraj)	Metodyka	Porównanie	Wyniki
<i>NICE 2018</i> (Wielka Brytania)	- Populacja: chore na HER2-dodatniego eBC z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, leczone adjuwantowo, - Sposób modelowania: model Markowa - Typ analizy: CUA - Perspektywa: Wielka Brytania, koszty w £ - Horyzont czasowy: dożywotni (52 lata) - Dyskontowanie: 3,5% rocznie (koszty i efekty) - Użyteczności: o badanie RCT <i>APHINITY</i> - Źródło danych klinicznych: badanie RCT <i>APHINITY</i> - Próg opłacalności: 30 000 £/QALY	PERT+TRAS vs. TRAS	Ocena wnioskodawcy: <u>ICUR: 34 087 £/QALY</u> Ocena ERG: <u>ICUR: 60 679 £/QALY</u>
<i>SMC 2020</i> (Szkocja)	- Populacja: chore na HER2-dodatniego eBC z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, leczone adjuwantowo, - Sposób modelowania: model Markowa - Typ analizy: CUA - Perspektywa: Szkocja, koszty w £ - Horyzont czasowy: dożywotni (52 lata) - Dyskontowanie: bd. - Użyteczności: o badanie RCT <i>APHINITY</i> - Źródło danych klinicznych¹: badanie RCT <i>APHINITY</i> - Próg opłacalności: bd.	PERT+TRAS+CTH vs TRAS+CTH	Ocena wnioskodawcy: <u>ICUR: 31 412 £/QALY¹</u>
<i>NCPE 2019</i> (Irlandia)	Populacja: chore na HER2-dodatniego eBC z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, leczone adjuwantowo,	PERT+TRAS+CTH vs TRAS+CTH	Ocena wnioskodawcy: <u>ICUR: 58 285 € /QALY</u>

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Publikacja (kraj)	Metodyka	Porównanie	Wyniki
	▪ Sposób modelowania: bd. ▪ Typ analizy: CUA, CEA ▪ Perspektywa: Kanada, koszty w € ▪ Horyzont czasowy: dożywotni ▪ Dyskontowanie: 5% (koszty i efekty) ▪ Użyteczności: o badanie RCT <i>APHINITY</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie RCT <i>APHINITY</i> ▪ Próg opłacalności: bd.		Δkoszty: 38 381 € ΔQALY: 0,66 Ocena analityków NCPE: <u>ICUR: 75 400 €/QALY</u> Δkoszty: 40 734 € ΔQALY: 0,54
<i>CADTH/CDA-AMC 2018 (Kanada)</i>	▪ Populacja: chore na HER2-dodatniego eBC z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, leczone adjuwantowo, ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: Kanada, koszty w \$ ▪ Horyzont czasowy: dożywotni (52 lata) ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: o badanie RCT <i>APHINITY</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie RCT <i>APHINITY</i> ▪ Próg opłacalności: bd.	PERT+TRAS+CTH vs TRAS+CTH	Ocena wnioskodawcy: <u>ICUR: 32 202 \$/QALY</u> Δkoszty: 28 122 \$ ΔQALY: 0,87 Ocena EGP: <u>ICUR: 75 904 \$/QALY</u> Δkoszty: 48 169 \$ ΔQALY: 0,64

1 z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (*Patient Access Scheme*);

2 wartości użyteczności zaczerpnięte z badania *APHINITY*, skorygowane względem populacji ogólnej Australii według Viney 2011 (autorzy nie podali szczegółowego źródła).

W każdym z opisanych powyżej raportów zagranicznych agencji HTA odnaleziono dane dotyczące oceny użyteczności kosztowej leczenia skojarzonego pertuzumabem i trastuzumabem w terapii adjuwantowej HER2-dodatniego wczesnego raka piersi z zajęciem węzłów chłonnych.

W raporcie *NICE 2018* zgodnie z wynikami dostarczonymi przez wnioskodawcę, uzyskana wartość wskaźnika ICUR w populacji wnioskowanej wyniosła 34 087 £/QALY. Według niezależnych analityków ERG (*Evidence Review Group*), niektóre parametry modelu zostały źle dobrane (brak właściwego uzasadnienia czasu trwania efektu leczenia, nieprawdopodobny punkt początkowy oraz maksymalny odsetek wyleczonych, błędne oszacowanie odsetka chorych z nawrotem przerzutowym względem pacjentek bez przerzutów), co spowodowało zaniżenie wyniku ICUR – wartość oszacowana przez ERG przy zmianie tych parametrów wyniosła 60 679 £/QALY.

W analizie *SMC 2020* uzyskana wartość wskaźnika ICUR wyniosła 31 412 £/QALY przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (PAS, *Patient Access Scheme*). Zaproponowane przez wnioskodawcę warunki PAS pozostały niejawne.

Raport *NCPE 2019* zawierał ocenę przeprowadzoną przez wnioskodawcę, według której uzyskana wartość wskaźnika ICUR wyniosła 58 285 €/QALY. Analitycy NCPE (*The Review Group*) po zweryfikowaniu modelu wnioskodawcy uznali, że przedstawiony wynik ICUR może być niedoszacowany. Po uwzględnieniu bardziej realnych założeń, tj. od 36. miesiąca odsetek wyleczonych pacjentek zaczynający się od 0% (w pierwotnych obliczeniach zakładano, że nastąpiło to po 48. miesiącu) oraz zanikanie efektu leczenia po 4 latach (w analizie wnioskodawcy po 7 latach), analitycy NCPE uzyskali ICUR w wysokości 75 400 €/QALY.

W kanadyjskim *CADTH/CDA-AMC 2018* przedstawiono wynik analizy wnioskodawcy w postaci ICUR na poziomie 32 202 \$/QALY. Tak jak w opisanych powyżej raportach, analitycy *CADTH/CDA-AMC* weryfikując model ekonomiczny uznali niektóre z przyjętych założeń za niewłaściwie dobrane – m.in. horyzont czasowy (w opinii *CADTH/CDA-AMC* 52-letni horyzont jest zbyt długi i nierealistyczny, uwzględniając agresywność choroby), uwzględnienie nawrotów bez przerzutów (według *CADTH/CDA-AMC* założenie klinicznie nieprawdopodobne). Po dokonaniu korekty przez analityków *CADTH/CDA-AMC*, wynik ICUR wyniósł 75 904 \$/QALY.

Spis Tabel

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji leku Perjeta 420 mg oraz leku Phesgo 1200 mg/600 mg i Phesgo 600 mg/600 mg (program lekowy B.9.FM, MZ 17/03/2026).	24
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta oraz Phesgo we wskazaniu leczenia pooperacyjnego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi.	28
Tabela 3. Charakterystyki pacjentek wykorzystane w modelu ekonomicznym.	38
Tabela 4. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących iDFS w subpopulacji pacjentek z zajętymi węzłami chłonnymi (<i>Node Positive</i>).	39
Tabela 5. Ilość oraz podział zdarzeń iDFS w badaniu <i>APHINITY</i> (populacja z zajętymi węzłami: <i>node-positive</i> , analiza pierwotna, <i>von Minckwitz 2017</i>).	42
Tabela 6. Zestawienie schematów leczenia stosowanych po wystąpieniu wznowy.	50
Tabela 7. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie podgrupy pacjentek z zajętymi węzłami chłonnymi w badaniu <i>APHINITY</i> .	54
Tabela 8. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem leczenia raka piersi.	57
Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z rakiem piersi (<i>MEDLINE</i> przez <i>PubMed</i>).	57
Tabela 10. Użyteczności związane z leczeniem raka piersi, zgodnie ze stanami uwzględnionymi w modelu ekonomicznym; ocena według kwestionariusza EQ-5D (<i>Kaur 2022</i>).	59
Tabela 11. Użyteczności stanów zdrowia (analiza podstawowa).	62
Tabela 12. Użyteczność w populacji ogólnej (za <i>Golicki 2021</i>).	63
Tabela 13. Ceny jednostkowe za opakowanie produktu Perjeta oraz za opakowanie produktu Phesgo - bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).	65
Tabela 14. Ceny jednostkowe za opakowanie produktu Perjeta oraz za opakowanie produktu Phesgo - z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS, dane Wnioskodawcy).	66
Tabela 15. Prognozowane ceny produktów Perjeta i Phesgo z RSS - w przypadku rozpoczęcia refundacji leków biopodobnych do leku Perjeta (Bx) - na podstawie historycznej erozji cen rytuksymabu.	68
Tabela 16. Prognozowane ceny produktów Perjeta i Phesgo bez RSS - w przypadku rozpoczęcia refundacji leków biopodobnych do leku Perjeta (Bx) - na podstawie historycznej erozji cen rytuksymabu.	68
Tabela 17. Koszt trastuzumabu / cykl (leczenie podtrzymujące).	70
Tabela 18. Koszty jednostkowe substancji stosowanych w ramach chemioterapii w leczeniu neoadjuwantowym (<i>DGL 26/03/2026, CEM Perjeta Phesgo 2026</i>).	70
Tabela 19. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego oraz w ramach chemioterapii.	71

Tabela 20. Koszt podania leków w schematach PERT+TRAS lub TRAS (NFZ 17/2026/DGL, NFZ 16/2026/DGL).....	72
Tabela 21. Koszty świadczeń w ramach diagnostyki i monitorowania pacjentek przed progresją choroby w programie leczenia raka piersi (NFZ 11/2026/DGL) oraz w ramach katalogu chemioterapii (NFZ 71/2025/DGL). .	74
Tabela 22. Jednostkowe koszty hospitalizacji związanej z leczeniem zdarzeń niepożądanych (statystyki.nfz.gov.pl).	74
Tabela 23. Koszt AEs uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie (NFZ 132/2024/DSOZ).	75
Tabela 24. Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na pacjenta.	75
Tabela 25. Koszty monitorowania w stanie iDFS (NFZ 132/2024/DSOZ, AOTMiT WT.543.4.2025, MZ 17/03/2026).	76
Tabela 26. Koszty jednostkowe substancji czynnych wykorzystywanych w leczeniu raka piersi po wystąpieniu wznowy.	77
Tabela 27. Oszacowanie średniego miesięcznego kosztu leczenia wznowy raka piersi.	81
Tabela 28. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).	82
Tabela 29. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).	82
Tabela 30. Czas pobytu pacjentek w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).	83
Tabela 31. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym.	84
Tabela 32. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej.	85
Tabela 33. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. UR NFZ 02/04/2024).....	85
Tabela 34. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej.	86
Tabela 35. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (UR NFZ 02/04/2024).....	86
Tabela 36. Koszt opieki paliatywnej w Polsce.	87
Tabela 37. Walidacja zewnętrzna - porównanie krzywych OS modelu ekonomicznego z krzywymi OS badania APHINITY.	88
Tabela 38. Porównanie 10-letnich odsetków DFS w modelu ekonomicznym (ramię komparatora) z innymi długookresowymi badaniami dla TRAS.	90
Tabela 39. Porównanie 10-letnich odsetków OS w modelu ekonomicznym (ramię komparatora) z innymi długookresowymi badaniami dla TRAS.	91
Tabela 40. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.	93
Tabela 41. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.....	96
Tabela 42. Rozkłady parametryczne przyporządkowane zmiennym w modelu.	100

Tabela 43. Zestawienie kosztów leczenia produktem Perjeta (terapia PERT+TRAS) względem komparatora (terapia TRAS) - analiza podstawowa.	101
Tabela 44. Zestawienie kosztów leczenia produktem Phesgo (terapia PHE) względem komparatora (terapia TRAS) - analiza podstawowa.	102
Tabela 45. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).	103
Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności dla produktu Phesgo (schemat PHE) – wariant z uwzględnieniem RSS.	104
Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności dla produktu Perjeta (schemat PERT+TRAS) – wariant z uwzględnieniem RSS.	104
Tabela 48. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności dla produktu Phesgo (schemat PHE) – wariant bez uwzględnienia RSS.	105
Tabela 49. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności dla produktu Perjeta (schemat PERT+TRAS) – wariant bez uwzględnienia RSS.	105
Tabela 50. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa) – wariant z RSS.	106
Tabela 51. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla terapii PERT+TRAS - z uwzględnieniem RSS.	108
Tabela 52. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla terapii PHE - z uwzględnieniem RSS.	113
Tabela 53. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla terapii PERT+TRAS - bez uwzględnienia RSS.	118
Tabela 54. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla terapii PHE - bez uwzględnienia RSS.	122
Tabela 55. Wyniki analizy probabilistycznej dla leku Perjeta – wariant z uwzględnieniem RSS.	126
Tabela 56. Wyniki analizy probabilistycznej dla leku Phesgo – wariant z uwzględnieniem RSS.	126
Tabela 57. Wyniki analizy probabilistycznej dla leku Perjeta – wariant bez uwzględnienia RSS.	130
Tabela 58. Wyniki analizy probabilistycznej dla leku Phesgo – wariant bez uwzględnienia RSS.	131
Tabela 59. Autorzy analizy ekonomicznej.	144
Tabela 60. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (<i>GUS 2026</i>).	145
Tabela 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii Perjeta + Phesgo w leczeniu adjuwantowym raka piersi – <i>Pubmed</i>	148
Tabela 62. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii Perjeta + Phesgo w leczeniu adjuwantowym raka piersi – <i>Cochrane Library</i>	148
Tabela 63. Charakterystyka metodyki i wyniki analiz włączonych do przeglądu.	150
Tabela 64. Wybrane wyniki analiz Wnioskodawcy ocenianych przez inne agencje HTA.	152

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat graficzny modelu farmakoekonomicznego leczenia wczesnego raka piersi.	36
Wykres 2. Krzywe przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS).	40
Wykres 3. Czas przeżycia po progresji choroby w badaniu <i>HERA</i>	43
Wykres 4. Schemat przeprowadzonego modelowania leczenia pacjentek po wczesnym nawrocie choroby.	46
Wykres 5. Schemat przeprowadzonego modelowania leczenia pacjentek po nieprzerzutowym nawrocie choroby.	47
Wykres 6. Miesięczne ryzyko zgonu w badaniach <i>CLEOPATRA</i> oraz <i>M77001</i>	48
Wykres 7. Schemat modelowania ścieżki leczenia w chorobie zaawansowanej.	49
Wykres 8. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w modelu.	53
Wykres 9. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem raka piersi.	59
Wykres 10. Walidacja zewnętrzna dla terapii PERT+TRAS (krzywa zielona i niebieska) oraz terapii TRAS (krzywa czerwona i fioletowa) - porównanie krzywych OS modelu ekonomicznego z krzywymi OS badania <i>APHINITY</i>	90
Wykres 11. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PERT+TRAS vs TRAS – z RSS.	111
Wykres 12. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PHE vs TRAS – z RSS.	116
Wykres 13. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS) – terapia PERT+TRAS vs terapia TRAS.	127
Wykres 14. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS) – terapia PHE vs terapia TRAS.	128
Wykres 15. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności dla terapii PERT+TRAS (z uwzględnieniem RSS).	129
Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności dla terapii PHE (z uwzględnieniem RSS).	130
Wykres 17. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (bez uwzględnienia RSS) - terapia PERT+TRAS vs terapia TRAS.	131
Wykres 18. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (bez uwzględnienia RSS) – terapia PHE vs terapia TRAS.	132
Wykres 19. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności dla terapii PERT+TRAS (bez uwzględnienia RSS).	133
Wykres 20. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności dla terapii PHE (bez uwzględnienia RSS).	134
Wykres 21. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Perjeta.	149

Piśmiennictwo

- AE Kisqali 2017** Rybocyklib (Kisqali) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2 ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. HTA Consulting Sp. Z o.o. Kraków, listopad 2017.
- AE Perjeta 2017** Kaczor MP i wsp. Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków, 2017.
- AKL Perjeta Phesgo 2026** Aestimo s.c. Perjeta® (pertuzumab) oraz Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy. Analiza kliniczna. Kraków 2026.
- AOTMIT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT WT.521.5.2022** Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.521.5.2022. Świadczenia gwarantowane z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej
- AOTMiT WT.543.4.2025** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Taryfikacji. Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139). Opracowanie nr WT.543.4.2025. Data ukończenia: 24.06.2025.
- APD Perjeta Phesgo 2026** Aestimo s.c. Perjeta® (pertuzumab) oraz Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2026.
- AWA Kadcyła 2019** Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna. AOTMIT 2019, zlecenie nr. 209/2018.
- AWA Perjeta 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. Nr: OT.4351.27.2017. Data ukończenia: 08.09.2017 r.
- AWA Phesgo 2023** Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.423.1.32.2023. Data ukończenia: 22 sierpnia 2023 r.
- BIA Perjeta 2015** Perjeta® (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. Kraków 2015
- BIA Perjeta Phesgo 2026** Aestimo s.c. Perjeta® (pertuzumab) oraz Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2026.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

CADTH/CAD-AMC 2018	CADTH. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report. Pertuzumab-Trastuzumab for Early Breast Cancer. November 29, 2018. Dostęp online pod adresem: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pertuzumab-trastuzumab_perjeta-herceptin-combo_ebc_fn_egr.pdf . Data ostatniego dostępu: 06.03.2026 r.
Cameron 2017 (HERA)	Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, Castro G Jr, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Al-Sakaff N, Lauer S, McFadden E, Leyland-Jones B, Bell R, Dowsett M, Jackisch C; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. <i>Lancet</i> . 2017 Mar 25;389(10075):1195-1205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2. Epub 2017 Feb 17. Erratum in: <i>Lancet</i> . 2019 Mar 16;393(10176):1100. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32771-5. PMID: 28215665; PMCID: PMC5465633.
CEM Perjeta Phesgo 2026	Adaptacja globalnego modelu ekonomicznego Roche do warunków polskiej praktyki klinicznej - Perjeta (pertuzumab) oraz Phesgo (pertuzumab+trastuzumab) w leczeniu adjuwantowym wczesnego HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy. Analiza kosztów-użyteczności (CUA), analiza wpływu na system ochrony zdrowia (BIA).
ChPL Perjeta	Charakterystyka produktu leczniczego Perjeta 420 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, z dnia 30 października 2025 r.
ChPL Phesgo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Phesgo, roztwór do wstrzykiwań, z dnia 28 października 2025 r.
DGL 26/02/2026	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2025 r.
DGL 26/03/2026	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2026 r.
EMA 2026	Europejska Agencja Leków (EMA) - szczegóły dotyczące produktu leczniczego Poherdy (pertuzumab). Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/poherdy
ESMO 2024	Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso MJ, Carey LA, Dawood S, Del Mastro L, Denkert C, Fallenberg EM, Francis PA, Gamal-Eldin H, Gelmon K, Geyer CE, Gnant M, Guarneri V, Gupta S, Kim SB, Krug D, Martin M, Meattini I, Morrow M, Janni W, Paluch-Shimon S, Partridge A, Poortmans P, Pusztai L, Regan MM, Sparano J, Spanic T, Swain S, Tjulandin S, Toi M, Trapani D, Tutt A, Xu B, Ciriigliano G, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org . Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2024 Feb;35(2):159-182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38101773.
Farkkila 2014	Farkkila N, Torvinen S, Roine RP, et al. Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease. <i>Qual Life Res</i> . 2014;23(4):1387-94

- Garrison 2019** Garrison LP, Babigumira J, Tournier C, Goertz HP, Lubinga SJ, Perez EA. Cost-Effectiveness Analysis of Pertuzumab With Trastuzumab and Chemotherapy Compared to Trastuzumab and Chemotherapy in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Breast Cancer in the United States. *Value in Health*. 2019;22(4):408-415. doi:10.1016/j.jval.2018.11.014
- Golicki 2021** Golicki, Dominik. (2021). General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Polish Archives of Internal Medicine*. 10.20452/pamw.15943.
- GUS 2026** Analiza dotycząca trwania życia ludności w 2024 r. wg płci i wieku w podziale na miasto i wieś. Średnie trwanie życia wg regionów, województw i podregionów. Dostęp on-line: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-,2,19.html>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2026 r.
- Hall 2015** Hall P, Hamilton P, Hulme C, et al. Costs of cancer care for use in economic evaluation: a UK analysis of patientlevel routine health system data. *Br J Cancer*. 2015;112(5): 948
- Hamilton 2015** Hamilton SN, Tyldesley S, Li D, Olson R, McBride M. Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Apr 1;91(5):977-85.
- Jackisch 2015** Jackisch C, Piccarta MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, DeAzambuja E, Castro Jr G, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Al-Sakaff N, Lauer S, Mcfadden E, Leyland-Jones B, Bell B, Dowsett M, Cameron D. HERA trial: 10 years follow up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive early breast cancer – Final analysis. Abstrakt konferencyjny, 38 San Antonio Breast Cancer Symposium. Dostęp online: https://cancerres.aacrjournals.org/content/76/4_Supplement/PD5-01, data dostępu: 04.10.2019.
- Jackisch 2024 (Fe-DeriCa)** Jackisch C, Im S-A, Mattar A, Bosch RC, Stroyakovskiy D, Nowecki Z, De Laurentiis M, Pierga J-Y, Jung KH, Schem C, Heeson SH, Craine V, Wang B, Restuccia E, Tan AR. 114P Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection (PH FDC SC) plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (EBC): Long-term efficacy and safety analysis of the randomised, open-label, multicentre phase III (neo)adjuvant *FeDeriCa* study. ESMO Breast Cancer Annual Congress, Berlin Germany, 15-17 May 2024, Lunch and Poster Display session, 16 May 2024. Abstrakt opublikowano w *Annals of Oncology* (2024) 9 (suppl_4): 1-25. 10.1016/esmoop/esmoop103096
Poster dostępny online: https://oncologypro.esmo.org/congress-resources/esmo-breast-cancer-2024?presentation=fixed_dose_combination_of_pertuzumab_and_trastuzum_71d38ed
Data ostatniego dostępu: 10.02.2025 r.
- Kaur 2022** Kaur MN, Yan J, Klassen AF, et al. A Systematic Literature Review of Health Utility Values in Breast Cancer. *Med Decis Making*. 2022;42(5):704-719. doi:10.1177/0272989X211065471
- KRN 2024** Krajowy Rejestr Nowotworów, dane za lata 1999-2021.
Dostęp on-line: <https://onkologia.org.pl/>
- 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.

- Liu 2021** Liu N, Zhou Y, Lee JJ. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Med Res Methodol. 2021 Jun 1;21(1):111. doi: 10.1186/s12874-021-01308-8. PMID: 34074267; PMCID: PMC8168323.
- Marty 2005** Marty M, Cогnetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, Chan S, Grimes D, Antón A, Lluch A, Kennedy J, O'Byrne K, Conte P, Green M, Ward C, Mayne K, Extra JM. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol. 2005 Jul 1;23(19):4265-74. doi: 10.1200/JCO.2005.04.173. Epub 2005 May 23. PMID: 15911866.
- Min 2014** Min YH, Lee JW, Shin Y-W, et al. Daily collection of selfreporting sleep disturbance data via a smartphone app in breast cancer patients receiving chemotherapy: a feasibility study. J Med Internet Res. 2014;16(5):e135
- MZ 17/03/2026** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 81/2025
(Phesgo 2025)** Wniosek refundacyjny dla produktu Phesgo w leczeniu chorych z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi (ICD-10: C50) oraz chorych z przerzutowym rakiem piersi w ramach programu lekowego B.9.FM. Numer zlecenia: 81/2025
Dostęp pod adresem: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9037-81-2025-zlc>
- MZ 97/2024
(Tecentriq 2024)** Wniosek refundacyjny dla produktu Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45). Numer zlecenia: 97/2024
Dostęp pod adresem: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8541-97-2024-zlc>
- NCCN 2024** Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, Allison KH, Anderson B, Bailey J, Burstein HJ, Chen N, Chew H, Dang C, Elias AD, Giordano SH, Goetz MP, Jankowitz RC, Javid SH, Krishnamurthy J, Leitch AM, Lyons J, McCloskey S, McShane M, Mortimer J, Patel SA, Rosenberger LH, Rugo HS, Santa-Maria C, Schneider BP, Smith ML, Soliman H, Stringer-Reasor EM, Telli ML, Wei M, Wisinski KB, Yeung KT, Young JS, Schonfeld R, Kumar R. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024 Jul;22(5):331-357. doi: 10.6004/jnccn.2024.0035. PMID: 39019058.
- NCPE 2019** NCPE. Cost effectiveness of Pertuzumab (Perjeta®) for use in combination with trastuzumab and chemotherapy, for the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive breast cancer at high risk of recurrence. January 2019. Dostęp online pod adresem: <https://ncpe.ie/wp-content/uploads/2019/01/Pertuzumab-web-summary-final-HER2.pdf>. Data ostatniego dostępu: 06.03.2026 r.

NCPE 2019	NCPE. Cost effectiveness of Pertuzumab (Perjeta®) for use in combination with trastuzumab and chemotherapy, for the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive breast cancer at high risk of recurrence. January 2019. Dostęp online pod adresem: https://ncpe.ie/wp-content/uploads/2019/01/Pertuzumab-web-summary-final-HER2.pdf . Data ostatniego dostępu: 06.03.2026 r.
NFZ 03/09/2025	Raport refundacyjny Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 września 2025 r. dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2025 r.
NFZ 11/2026/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 11/2026/DGL z dnia 28 stycznia 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostępne online pod adresem: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-112026dgl,7914.html
NFZ 132/2024/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 132/2024/DSOZ z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
NFZ 16/2026/DGL	Zarządzenie Nr 16/2026/DGL Prezesa NFZ z dnia 09 lutego 2026 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostępne online pod adresem: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-162026dgl,7918.html
NFZ 17/2026/DGL	Zarządzenie 17/2026/DGL Prezesa NFZ z dnia 09 lutego 2026 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostępne online pod adresem: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-172026dgl,7919.html
NFZ 71/2025/DGL	Zarządzenia Prezesa NFZ nr 71/2025/DGL z dnia 04 sierpnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp online pod adresem: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-712025dgl,7882.html
NICE 2018	NICE. Single Technology Appraisal. Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer [ID1192]. Committee Papers. Dostęp online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta569/documents/committee-papers . Data ostatniego dostępu: 06.03.2026 r.
Nusawat 2024	Nusawat C, Sato S, Watanabe H, Konishi T, Yamana H, Yasunaga H. Cost-Effectiveness Analysis of Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer in Japan. Clin Drug Investig. 2024;44(12):927-938. doi:10.1007/s40261-024-01399-3
Oh 2012	Oh DY, Crawford B, Kim SB, et al. Evaluation of the willingness-to-pay for cancer treatment in Korean metastatic breast cancer patients: a multicenter, cross-sectional study. Asia-Pacific J Clin Oncol. 2012;8(3):282–91
O'Shaughnessy 2025 (PHranceSCa)	O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield DL, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, Boulet T, Revelant V, Theron N, Trask P, Wahyudi L, Kirchmayer Machackova Z, Stamatovic L. Long-Term Safety and Efficacy of the Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab for Subcutaneous Injection in Patients With HER2-Positive Early Breast Cancer in PHranceSCa, a Randomized, Open-Label Phase II Study. Clin Breast Cancer 2025; 25(6):554-559.e1. DOI:10.1016/j.clbc.2025.04.016

- PBAC 2018** Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting. Dostęp online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/info/news/2018/11/pbac-public-summary-documents-july-2018>
- PBAC 2019** Public Summary Document – March 2019 PBAC Meeting. Dostęp online pod adresem: <https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/pertuzumab-psd-march-2019.html>
- Perez 2014 (NSABP B-31, NCCTG N9831)** Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr, Martino S, Rastogi P, Gralow J, Swain SM, Winer EP, Colon-Otero G, Davidson NE, Mamounas E, Zujewski JA, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 20;32(33):3744-52. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5730. Epub 2014 Oct 20. PMID: 25332249; PMCID: PMC4226805.
- Pickard 2016** Pickard AS, Jiang R, Lin HW, Rosenbloom S, Cella D. Using Patient-Reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer. *Clin Ther*. 2016 Mar 31.
- Potemski 2015** Pod redakcją Potemski P, Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Leczenie wspomagające (aktualizacja na dzień 26.07.2015). Dostęp online: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_16_Leczenie_wspomagajace_20150226.pdf
- Rautalin 2017** Rautalin M, Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, Taari K, Jahkola T, Roine RP. Health-related quality of life in different states of breast cancer - comparing different instruments. *Acta Oncol*. 2018 May;57(5):622-628. doi: 10.1080/0284186X.2017.1400683. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29140139.
- Roche 2026** Przebieg krzywych iDFS z badania *APHINITY* dla mediany okresu obserwacji: 11,3 lat. Dane niepublikowane.
- Seferina 2017** Seferina SC, Ramaekers BL, Maaik de Boer M, et al. Cost and cost-effectiveness of adjuvant trastuzumab in the real world setting: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Oncotarget*. 2017;8(45):79223
- Shiroiwa 2021** Shiroiwa T, Fukuda T, Ikeda S, Takura T, Moriwaki K. Development of an official guideline for the economic evaluation of drugs/medical devices in Japan. *Value Health*. 2017;20(3):372–8. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.08.726>.
- Slamon 2015 (BCIRG 006)** S5-04 Ten Year Follow-Up of the BCIRG-006 Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Docetaxel (ACT) with Doxorubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Docetaxel and Trastuzumab (ACTH) with Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab (TCH) in HER2+ Early Breast Cancer Patients
- Slovacek 2009** Slovacek L, Slovackova B, Slanska I, Petera J, Priester P, Filip S, Kopecky J. Depression symptoms and health-related quality of life among patients with metastatic breast cancer in programme of palliative cancer care. *Neoplasma*. 2009;56(6):467-72.
- SMC 2020** SMC2284. pertuzumab 420mg concentrate solution for infusion (Perjeta®). Published 7 September 2020. Dostęp online pod adresem: <https://scottishmedicines.org.uk/media/5359/pertuzumab-perjeta-resub-final-august-2020docx-for-website.pdf>. Data ostatniego dostępu: 06.03.2026 r.

- St. Gallen 2025** Burstein HJ, Curigliano G, Gnant M, Loibl S, Regan MM, Loi S, Denkert C, Poortmans P, Cameron D, Thurlimann B, Weber WP; Panelists of the St. Gallen International Breast Cancer Consensus 2025. Electronic address: https://twitter.com/SG_BCC; Panelists of the St. Gallen International Breast Cancer Consensus 2025. Tailoring treatment to cancer risk and patient preference: the 2025 St Gallen International Breast Cancer Consensus Statement on individualizing therapy for patients with early breast cancer. *Ann Oncol.* 2025 Dec;36(12):1433-1446. doi: 10.1016/j.an-nonc.2025.09.007. Epub 2025 Oct 8. PMID: 41072918.
- Swain 2015** Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):724-34.
- Tachi 2015** Tachi T, Teramachi H, Tanaka K, et al. The impact of outpatient chemotherapy-related adverse events on the quality of life of breast cancer patients. *PloS One.* 2015;10(4): e0124169
- Tan 2021 (FeDe-riCa)** Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, De Laurentiis M, Pierga JY, Jung KH, Schem C, Hoge A, Badovinac Crnjevic T, Heeson S, Shivhare M, Kirschbrown WP, Restuccia E, Jackisch C; *FeDe-riCa* study group. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (*FeDe-riCa*): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):85-97. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30536-2. Epub 2020 Dec 21. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):e42. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00010-3. PMID: 33357420.
- UR NFZ 02/04/2024** Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 02-04-2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>
Data ostatniego dostępu: 05.03.2026 r.
- UR NFZ 20/03/2023** Uchwała Rady NFZ Nr 8/2023/IV z dnia 20 marca 2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>
- UR NFZ 24/10/2025** Uchwała Nr 5/2025/V z dnia 24-10-2025 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2025 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52025v,6724.html>
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- van Kampen 2017** van Kampen R, Ramaekers B, Lobbezoo D, et al. Realworld and trial-based cost-effectiveness analysis of bevacizumab in HER2-negative metastatic breast cancer patients: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Eur J Cancer.* 2017;79:238–46.
- Verma 2012** Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1783-91.

- Viney 2011** Viney R, Norman R, King MT, Cronin P, Street DJ, Knox S, Ratcliffe J. Time trade-off derived EQ-5D weights for Australia. *Value Health*. 2011 Sep-Oct;14(6):928-36. doi: 10.1016/j.jval.2011.04.009. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21914515.
- von Minckwitz 2017** von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arah-mani A, Rouchet N, Clark E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England journal of medicine* 2017; 377(2):122-131.
- Wallwiener 2017** Wallwiener M, Heindl F, Brucker SY, et al. Implementation and feasibility of electronic Patient-Reported Outcome (ePRO) data entry in the PRAEGNANT real-time advanced and metastatic breast cancer registry. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017;77(8):870–8
- Wolowacz 2008** Wolowacz SE, Cameron DA, Tate HC, Bagust A. Docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide as adjuvant treatment for early node-positive breast cancer: a cost-effectiveness and cost-utility analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26(6):925–33
- Wood 2018** Wood R, Mitra D, de Courcy J, Iyer S. Patient-reported pain severity, pain interference and health status in HR+/HER2- advanced/metastatic breast cancer. *ESMO Open*. 2017 Aug 22;2(3):e000227.
- Wu 2013** Wu SG, He ZY, Li Q, Sun JY, Li FY, Lin Q, Lin HX, Guan XX. Prognostic value of metastatic axillary lymph node ratio for Chinese breast cancer patients. *PLoS One*. 2013 Apr 23;8(4):e61410. doi: 10.1371/journal.pone.0061410. PMID: 23626682; PMCID: PMC3634079.
- Yasunaga 2019** Yasunaga H. Chapter II the diagnosis procedure combination database. *Ann Clin Epidemiol*. 2019;1(3):76–9
- 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.