



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Perjeta (pertuzumab)  
w ramach programu lekowego „Leczenie  
zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTMiT-OT-4351-51/2015

Data ukończenia: 18.12.2015 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem nie dotyczy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AUC</b>	obszar pod wykresem krzywej
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BRCA 1</b>	Ludzki gen supresorowy obecny na długim ramieniu chromosomu 17
<b>BRCA2</b>	Ludzki gen supresorowy obecny na długim ramieniu chromosomu 13
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CTH</b>	chemioterapia
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DOC</b>	Docetaksel
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekowej NFZ
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>KK</b>	Konsultant krajowy
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KM</b>	krzywa Kaplana-Meiera
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)

<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>mc</b>	masa ciała
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MMG</b>	mammografia
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (overall survival)
<b>pc</b>	powierzchnia ciała
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PERT</b>	Pertuzumab
<b>PERT+TRAS+DOC</b>	Pertuzumab+trastuzumab+docetaksel
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji/ stan modelu „brak progresji choroby” (progression-free survival)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PPS</b>	przeżycie po progresji choroby/ stan modelu „progresja choroby” (post-progression survival)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium

<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TP3</b>	Ludzki gen supresorowy
<b>TRAS</b>	Trastuzumab
<b>TTOT</b>	Czas do zakończenia leczenia (time to off-treatment)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	16
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	26
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	32
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	35

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	35
4.3.	Komentarz Agencji .....	36
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>37</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	37
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	38
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	41
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	41
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	42
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	42
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	43
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	44
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	44
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	45
5.4.	Komentarz Agencji .....	45
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>47</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	47
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	47
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	47
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	48
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	49
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	50
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	51
6.4.	Komentarz Agencji .....	51
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>53</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>54</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>55</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>57</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>58</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	58
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	60
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>62</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>65</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>68</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 27.10.2015  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2248.2015.2.KB

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Perjeta (pertuzumab) 420 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 14 ml, kod EAN: 5902768001006
  - Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK                       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

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

---

Wnioskodawca:

Roche Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 39B  
02-672 Warszawa

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 27.10.2015 r., znak PLR.4600.2248.2015.2.KB (data wpływu do AOTMiT 28.10.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Perjeta (pertuzumab) 420 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 14 ml, kod EAN: 5902768001006

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.11.2015 r. znak AOTMiT-OT-4351-52/AKP/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem z dnia 20.11.2015 r. znak PLR.4600.2248.2015.4.KB. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.12.2015 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2248.2015.5.KB z dnia 27.11.2015 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Perjeta (pertuzumab) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową. Wersja 1.0. [REDACTED]. Aestimo. 19 czerwca Kraków, 2015;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Perjeta (pertuzumab) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową. Wersja 1.0 [REDACTED]. Aestimo Kraków, 19 czerwca 2015;
- Analiza ekonomiczna dla leku Perjeta (pertuzumab) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową. Wersja 1.0. [REDACTED]. Aestimo 18 czerwca, Kraków 2015;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Perjeta (pertuzumab) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową. Wersja 1.0 [REDACTED]. Aestimo, 19 czerwca Kraków 2015;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Perjeta (pertuzumab) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową. Wersja 1.0 [REDACTED]. Aestimo, 19 czerwca Kraków 2015;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Perjeta (pertuzumab) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.2248.2015.5.KB:
  - Uzupełnienie analizy problemu decyzyjnego dla leku Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową. [REDACTED]. Aestimo, Kraków 2015;
  - Uzupełnienie analizy ekonomicznej dla leku Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową. [REDACTED]. Aestimo, Kraków 2015;
  - Analiza racjonalizacyjna dla leku Perjeta (pertuzumab) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową. Wersja 1.1 [REDACTED]. Aestimo, Kraków 2015;

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Perjeta (pertuzumab) 420 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 14 ml, kod EAN: 5902768001006
<b>Kod ATC</b>	L01XC13, Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Substancja czynna</b>	pertuzumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	zaawansowany rak piersi (ICD 10: C50)
<b>Dawkowanie</b>	Zgodnie z ChPL lek jest stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem. Zalecana początkowa dawka nasycająca produktu leczniczego Perjeta wynosi 840 mg podawanych w 60 minutowym wlewie dożylnym, po którym co 3 tygodnie podaje się dawkę podtrzymującą 420 mg przez 30 do 60 minut. Zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu podawanego razem z produktem leczniczym Perjeta wynosi 8 mg/kg mc., podawana w formie wlewu dożylnego, po którym co trzy tygodnie podawana jest dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc. Zalecana początkowa dawka docetakselu podawanego razem z produktem leczniczym Perjeta wynosi 75 mg/m <sup>2</sup> pc., podawana następnie co 3 tygodnie. Dawkę docetakselu można zwiększyć do 100 mg/ m <sup>2</sup> pc. W kolejnych cyklach, jeśli dawka początkowa była dobrze tolerowana.
<b>Droga podania</b>	wlew dożylny
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Produkt leczniczy Perjeta jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest dokładnie nacelowane na domenę zewnątrzkomórkową dimeryzacji (subdomena II) białka receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), dzięki czemu blokuje zależną od ligandu heterodimeryzację HER2 z innymi członkami rodziny HER, w tym EGFR, HER 3 i HER 4. W rezultacie tego produkt leczniczy Perjeta hamuje sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch głównych szlaków sygnałowych: może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto produkt leczniczy Perjeta pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC).

Źródło: ChPL Perjeta

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	4 marca 2013 r., EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	nd

Źródło: ChPL Perjeta

## 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.</b></p>	<p>„Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 amp. a 14 ml, kod EAN: 5902768001006 w ramach programu lekowego: leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C-50) we wskazaniu: leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z uogólnionym rakiem piersi i obecnością przerzutów w narządach trzewnych jedynie pod warunkiem uzyskania obniżenia kosztu terapii substancją czynną do progu koszt-efektywności oraz obniżenia kosztu terapii łącznej do poziomu już finansowanych terapii wielolekowych w onkologii w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada nie akceptuje przedstawionego instrumentu dzielenia ryzyka.”</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„Finansowanie pertuzumabu – stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem – u chorych na zaawansowanego raka z dodatnim stanem HER2 i wcześniej nie poddawanych chemioterapii lub/i leczeniu ukierunkowanemu molekularnie z powodu zaawansowanego nowotworu jest uzasadnione, ponieważ wyniki badania III fazy wykazały możliwość:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- znamiennego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego pod wpływem dodania pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu (mediana w grupie chorych leczonych z udziałem pertuzumabu nie została osiągnięta przy medianie w grupie kontrolnej wynoszącej 37,6 miesiąca = zmniejszenie ryzyka zgonu o 34%) w całej populacji chorych uczestniczących w badaniu;</li> <li>- znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby pod wpływem dodania pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu o około 6 miesięcy (mediana – odpowiednio – 18,7 miesiąca i 12,4 miesiąca = zmniejszenie ryzyka progresji o 31%) w całej populacji chorych uczestniczących w badaniu;</li> <li>- znamiennego zwiększenia wskaźnika obiektywnych odpowiedzi pod wpływem dodania pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu o około 11% (wskaźniki – odpowiednio – 80,2% i 69,3%) w całej populacji chorych uczestniczących w badaniu.</li> </ul> <p>Należy podkreślić, że wyniki analizy podgrup cytowanego badania [Swain i wsp. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> 2013; 14: 461-471] wykazały zasadnicze różnice pod względem wartości leczenia z udziałem pertuzumabu między chorymi z i bez obecności przerzutów w narządach trzewnych. W przypadku czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego znamienne zmniejszenie ryzyka dotyczyło jedynie pierwszej podgrupy (tzn. chore z przerzutami w trzewnych narządach) i wynosiło – odpowiednio – 37% i 43% (w podgrupie bez przerzutów trzewnych, czyli z przerzutami ograniczonymi jedynie do tkanek miękkich i kości, różnice nie były znamienne). Przyjmując, że nawroty miejscowe są zmianami w tkankach miękkich, należy zmodyfikować wskazanie refundacyjne (wyłączyć w projekcie programu chorych z wyłącznymi nawrotami miejscowymi oraz dodać obecność przerzutów w narządach trzewnych).</p> <p>Jednocześnie ze względu na bardzo wysokie koszty ocenianego produktu leczniczego oraz składowych terapii tylko znaczące obniżenie kosztów terapii poprzez niższą cenę efektywną, przejęcie części kosztów terapii przez producenta obydwu składowych terapii i zdefiniowania maksymalnych kosztów ponoszonych przez płatnika na finansowanie tych technologii lekowych (mieszany RSS) w ramach programu lekowego, osiągnięcie progu koszt - efektywności względem schematu z zastosowaniem herceptyny i docetakselu oraz zbliżenia kosztu terapii łącznej do poziomu już będących w refundacji terapii onkologicznych warunkuje finansowanie takiej terapii ze środków publicznych.”</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 178/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.</b></p>	<p><b>„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 amp. a 14 ml, kod EAN: 5902768001006, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10: C50)”, pod warunkiem wyłączenia z programu pacjentów z wyłącznymi nawrotami miejscowymi rozumianymi jako zmiany w tkankach miękkich, zaś włączenia pacjentów z obecnością przerzutów w narządach trzewnych oraz pod warunkiem obniżenia kosztu terapii substancji czynnej do uzyskania prognozy efektywności kosztowej oraz obniżenia kosztu terapii łącznej do poziomu już finansowanych terapii wielolekowych w onkologii w ramach odrębnej grupy limitowej.”</b></p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność pertuzumabu – stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem – u chorych na zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego i wcześniej nie poddawanych chemioterapii lub/i leczeniu ukierunkowanemu molekularnie z powodu zaawansowanego nowotworu. Zastosowanie schematu leczenia z pertuzumabem wiąże się ze znamienym wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego w analizie wstępnej, znamienym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz znamienym zwiększeniem wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Zastosowanie pertuzumabu w ocenianym wskazaniu jest także rekomendowane w międzynarodowych wytycznych towarzystw naukowych i organizacji związanych z ochroną zdrowia.</p> <p>Należy jednak zaznaczyć, że wobec dostępnych dowodów naukowych, populacja pacjentów, którzy mogą zostać włączeni do programu powinna ulec zawężeniu: z programu powinni zostać wyłączeni pacjenci z wyłącznymi nawrotami miejscowymi rozumianymi jako zmiany w tkankach miękkich, zaś włączeni pacjenci z obecnością przerzutów w narządach trzewnych, co znajduje potwierdzenie w stanowisku Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej.</p> <p>Prezes popiera stanowisko Rady Przejrzystości, iż warunkami finansowania terapii ze środków publicznych powinno być osiągnięcie efektywności kosztowej poprzez niższą cenę efektywną, przejęcie części kosztów terapii przez producenta obydwu składowych terapii i zdefiniowania maksymalnych kosztów ponoszonych przez płatnika na finansowanie tych technologii lekowych (mieszany RSS) w ramach programu lekowego oraz zbliżenie kosztu terapii łącznej do poziomu już będących w refundacji terapii onkologicznych.”</p>

Decyzją Ministra Zdrowia RN/13072539/05/14 z dn. 03.06.2014 r. produkt leczniczy Perjeta nie został objęty refundacją. W uzasadnieniu przedstawiono niespełnienie poniższych kryteriów:

- Stanowisko Komisji Ekonomicznej:

- Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych dotychczas refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, w porównaniu z wnioskowanym:

- Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców:

- Wiarygodność i precyzja oszacowań kryteriów, o których mowa w pkt 3-10:

- Wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt uzyskania dodatkowego roku życia:

Na wniosek firmy Roche Polska Sp. z o. o. o ponowne rozpatrzenie sprawy Minister Zdrowia pismem znak: MZ-PLR-4610-216(2)/SM/14 z dnia 04.11.2014 r. utrzymał w mocy zaskarżoną decyzję.

Ponadto Minister Zdrowia poparł zapisy rekomendacji Prezesa AOTMiT w zakresie warunków, przy których wnioskowany produkt leczniczy może zostać refundowany tj. obniżenie kosztu terapii do uzyskania prognozy efektywności kosztowej oraz poziomu już finansowanego leczenia w onkologii, jak również zawężenia populacji pacjentów włączanych do programu lekowego (wykluczenie pacjentów z wyłącznymi nawrotami miejscowymi rozumianymi jako zmiany w tkankach miękkich oraz włączenie do programu pacjentów z obecnością przerzutów do narządów trzewnych).

Źródło: Korespondencja z MZ

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>Zaawansowany rak piersi (ICD-10 C50) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”: Leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>uogólnionym lub</li> <li>miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania</li> </ol>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> <li>Potwierdzony histologicznie:             <ol style="list-style-type: none"> <li>rak piersi uogólniony lub</li> <li>miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania;</li> </ol> </li> <li>nadekspresja receptorowego białka HER2 (wynik k/3+/w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ);</li> <li>obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej lub ocenialnej;</li> <li>stan sprawności 0-1 wg WHO;</li> <li>wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania pertuzumabu i trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory wynoszącą przynajmniej 50%</li> <li>brak przeciwwskazań (w tym dotyczących wyników badań laboratoryjnych) do zastosowania docetakselu.</li> </ol>
Kryteria uniemożliwiające udział w programie	<ol style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na trastuzumab, pertuzumab lub substancje pomocnicze;</li> <li>nasiloną duszność spoczynkową związaną z zaawansowaniem nowotworu lub innymi chorobami;</li> <li>niewydolność sercowo-naczyniowa i nadciśnienie tętnicze nie poddające się leczeniu farmakologicznemu;</li> <li>stan sprawności 2-4 według WHO;</li> <li>ciąża i karmienie piersią;</li> <li>stosowanie w przeszłości z powodu uogólnionego raka piersi chemioterapii lub radioterapii przeciw HER2;</li> <li>przebyte leczenie uzupełniające trastuzumabem, jeżeli okres od zakończenia terapii trastuzumabem do nawrotu raka piersi jest krótszy niż 12 miesięcy;</li> <li>obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym potwierdzonym wynikami badania obrazowego wykonanego w sytuacji wystąpienia klinicznych wskazań;</li> <li>inne poważne współistniejące choroby uniemożliwiające przeprowadzenie leczenia.</li> </ol>

<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie skojarzone pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań klinicznych o istotnym znaczeniu klinicznym. Chore powinny otrzymywać przynajmniej 6 cykli docetakselu, wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację Jeżeli leczenie docetakselem zostanie przerwane z powodu toksyczności, leczenie pertuzumabem i trastuzumabem może być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	1. toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO $\geq 3$ stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem docetakselem) 2. progresja choroby w trakcie stosowania leczenia 3. ciąża
<b>Schemat dawkowania leków w programie</b>	Dawkowanie pertuzumabu, trastuzumabu, docetakselu, kryteria i sposób modyfikowania dawkowania leków oraz zasady czasowego wstrzymania podawania leków w programie zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu leczniczego pertuzumab.
<b>Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu</b>	1. badanie immunohistochemiczne i/lub hybrydyzacji in-situ (ocena nadekspresji receptorowego białka HER2 lub amplifikacji genu HER2); 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny, 4) oznaczenie aktywności AIAT; 5) oznaczenie aktywności AspAT; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie stężenia fosfatazy zasadowej; 8) oznaczenie stężenia sodu; 9) oznaczenie stężenia potasu; 10) oznaczenie stężenia wapnia; 11) RTG lub KT klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; 12) USG lub KT jamy brzusznej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) — wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; 13) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej); u chorych z przerzutami do ości – RTG zajętych okolic lub RTG całego kośćca; 14) EKG i ECHO serca, konsultacja kardiologiczna; 15) próba ciążowa (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę); 16) KT lub MRI mózgu (tyko gdy są wskazania kliniczne).
<b>Monitorowanie leczenia</b>	1. przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż, co 3 miesiące w czasie wyłącznego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu: a) morfologia krwi z rozmazem; b) oznaczenie stężenia kreatyniny c) oznaczenie aktywności AIAT; d) oznaczenie aktywności AspAT; e) oznaczenie stężenia bilirubiny; f) oznaczenie stężenia sodu; g) oznaczenie stężenia potasu; h) oznaczenie stężenia wapnia; 2. co 3 miesiące: EKG, ECHO; 3. konsultacja kardiologiczna w zależności od wskazań klinicznych; 4. co 3 miesiące lub w przypadku wskazań klinicznych (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej) a) USG lub KT jamy brzusznej b) RTG lub KT klatki piersiowej 5. nie rzadziej niż co 6 miesięcy: a) scyntygrafia kośćca (w odniesieniu do chorych z przerzutami do kości)



<b>Monitorowanie programu</b>	1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.
-------------------------------	---

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie - *zaawansowany rak piersi (ICD10: C50)* zostało zawężone przez zapisy uzgodnionego programu lekowego do pacjentów z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi, jeśli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, którzy spełniają szczegółowe kryteria kwalifikacji opisane w tabeli 5 AWA. Powyżej opisane wskazania są zgodne z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami i ChPL produktu leczniczego Perjeta.

Ponieważ wnioskowana technologia ma być dostępna w ramach wyżej opisanego programu lekowego zasadną kategorią dostępności jest wariant bezpłatny, zgodnie z art. 14 u. 1 ustawy o refundacji. W przypadku leku Perjeta spełnione są również kryteria dopuszczające utworzenie nowej grupy limitowej.



## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Rak piersi (sutka) jest nowotworem wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Do typowych objawów przedmiotowych i podmiotowych raka piersi zaliczamy:

- guz piersi wyczuwalny palpacyjnie;
- zmianę wielkości, kształtu lub sprężystości sutka;
- wciągnięcie skóry lub brodawki; zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
- wyciek z brodawki;
- zaczerwienienie i zgrubienie skóry;
- poszerzenie żył skóry sutka;
- owrzodzenie skóry sutka;
- powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

Mimo, że u 75% chorych na raka piersi nie stwierdza się ekspozycji na określone czynniki ryzyka, źródła wskazują na zwiększoną zapadalność u osób, gdzie rak występował w rodzinie, szczególnie u bliskich krewnych, którzy zachorowali przed 35 rokiem życia. Istotnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko raka piersi są również uwarunkowania genetyczne w postaci mutacji genów BRCA1, BRCA2 i TP53 oraz czynniki hormonalne (m.in. wczesne wystąpienie pierwszej miesiączki, brak potomstwa, późne macierzyństwo). Ponadto za czynniki ryzyka uznaje się: otyłość, zwłaszcza u kobiet po menopauzie oraz nieprawidłową dietę bogatą w tłuszcze nasycone.

Rozpoznanie nowotworu piersi ustala się na podstawie stwierdzenia guzka lub zmiany skórnej, wykonania badań obrazowych (głównie MMG) oraz potwierdzenia podejrzenia badaniem cytologicznym lub histologicznym.



Zaawansowanie choroby określa się na podstawie klasyfikacji TNM (ang. tumor nodules metastases) [Szczeklik 2014; Jassem, Krzakowski 2014].

**Tabela 6. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi [Szczeklik 2014].**

Stopień zaawansowania	TNM
0 (in situ)	Tis N0 M0
I I A	T1 N0 M0
II (stadium regionalne wczesne) II A	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
II B	T2 N1 M0 T3 N0 M0
III (stadium regionalne późne) III A	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
III B	T4 N1-2 M0
III C	T1-4 N3 M0
IV (stadium uogólnione)	T1-4 N1-3 M1
<p><b>Cecha T:</b>  T0 – nie stwierdza się guza pierwotnego  Tis – rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>): rak przewodowy (<i>ductal carcinoma in situ</i> – DCIS), rak zrazikowy (<i>lobular carcinoma in situ</i> – LCIS), choroba Pageta bez towarzyszącego ogniska raka naciekającego lub <i>in situ</i> w gruczole piersiowym  T1 – guz ≤2 cm (T1mi &lt; –1 mm, T1a &gt; 1 mm i ≤5 mm, T1b &gt;5 mm i ≤10 mm  T1c &gt;10 mm i ≤20 mm  T2 – guz &gt;2 cm i ≤5 cm  T3 – guz &gt;5 cm  T4 – guz każdej wielkości naciekający ścianę klatki piersiowej lub skórę (za naciekania skóry nie uważa się: zaciągnięcia skóry, wciągnięcia brodawki i innych niewymienionych jako naciekanie; zmiany te mogą występować w każdym innym stopniu zaawansowania T1 – 3)</p> <p><b>Cecha N:</b>  N0 – nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych (przy wycięciu ≥10 węzłów chłonnych)  N1 – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły ruchome (N1mi – mikroprzerzuty [średnia 0,2-2 ml])  N2 – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły nieruchome w stosunku do siebie lub otoczenia lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeżeli węzły pachowe niezajęte)  N3 – obecne przerzuty w węzłach III piętra pachy (podobojczykowe) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeżeli są zajęte pachowe II i III piętra) lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza</p> <p><b>Cecha M:</b>  M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych  M1 – stwierdza się przerzuty odległe</p>	

### Klasyfikacja

ICD-10: C50 - Nowotwór złośliwy piersi (sutka)

### Epidemiologia

Rak piersi należy do najczęściej występujących nowotworów u kobiet na świecie (25%) i jest najczęstszą nowotworową przyczyną zgonu (14%). Chore na raka piersi stanowią 36% kobiet żyjących z nowotworem. Około połowa (47%) zachorowań występuje w krajach uprzemysłowionych.

W Polsce na przestrzeni ostatnich lat rak piersi stał się jednym z największych zagrożeń powodujących przedwczesną umieralność kobiet. Od połowy lat 70. stanowi on około 20% zachorowań na nowotwory. W 2010 roku odnotowano ok. 16,5 tys. nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 51,8/100 000) i 5 437 zgonów z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 14,9/100 000). Nowotwór ten bardzo rzadko występuje u mężczyzn (współczynnik zachorowalności wynosi ok. 0,5/ 100 000).

Najwyższą zapadalność notuje się u kobiet pomiędzy 45 a 69 rokiem życia, ponad 60% wszystkich chorych stanowią kobiety w grupie wiekowej: 50-69 lat [Szczeklik 2014; Jassem, Krzakowski 2014].

Według informacji zawartych w analizach wnioskodawcy, odsetek chorych na raka piersi, u których pierwszym rozpoznaniem jest choroba w IV stopniu zaawansowania wynosi od 5 do 10%. [Uzupełnienie APD s. 5]

### Naturalny przebieg choroby

Nieleczony rak piersi powoduje zgon. W zależności od cech biologicznych rak może rosnąć powoli, rozwijać się miejscowo, co w konsekwencji prowadzi do destrukcji gruczołu, owrzodzenia i martwicy. Szczególnie niebezpieczne dla chorych są zakażenia i masywne krwawienie, które mogą prowadzić do śmierci. W przypadku dłuższego przeżycia dochodzi do pojawienia się przerzutów odległych [Szczeklik 2014].

### Rokowanie

Rokowanie zależy głównie od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu oraz stopnia zaawansowania. Szacuje się, że 85% nawrotów choroby występuje w ciągu 5 lat po leczeniu.

W zależności od stopnia zaawansowania choroby (I-IV) odsetki 5-letnich przeżyć są następujące: I - 95%, II - 50%, III - 25%, IV <5%.

W Polsce średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 74% [Szczeklik 2014].

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według oszacowań ekspertów roczna liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana waha się od 300 do 2500 pacjentów. Różnice w obliczeniach populacji docelowej oraz szczegółowe kalkulacje ekspertów zostały przedstawione pod tabelą.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej na podstawie opinii ekspertów klinicznych

Ekspert Kliniczny	Roczna liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Roczna liczebności populacji, w której wnioskowana technologia medyczna jest obecnie stosowana	Roczna liczebność populacji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, w której oceniana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją
[REDACTED]	300	0	200
[REDACTED]	200-300 <sup>1</sup>	0	200
[REDACTED]	700-720 <sup>2</sup>	0	500-600
[REDACTED]	500-1000 <sup>3</sup>	Kilka pacjentek <sup>4</sup>	-
[REDACTED]	2000-2500 <sup>5</sup>	0	-

<sup>1</sup> Według danych z 2012 roczna liczba zachorowań na raka piersi wynosi ok. 16000, odsetek chorych z uogólnieniem choroby – to ok.10 – 15% (szacunek własny), czyli ok. 2000 chorych. Nadekspresja/amplifikacja HER2 – 20% - 400 chorych. Część z nich (20%?), ze względu na stan ogólny, choroby towarzyszące itp. nie będzie się kwalifikowała do leczenia. Można się więc spodziewać, że rocznie leczenie pertuzumabem będzie można zaproponować około 200 – 300 chorym.

<sup>2</sup> W Krajowym Rejestrze Nowotworów liczbę zachorowań na raka piersi wśród kobiet w roku 2013 należy określić na 17000. Szacuje się, że około 10% rozpoznań dotyczy chorych w stadium uogólnionym – ok. 1700 chorych. Do nawrotu choroby po leczeniu radykalnym dochodzi u około 15% chorych (szacunek własny oparty na danych z Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Onkologicznej COI). Chore na HER2-positywny raka piersi stanowią około 20% wszystkich chorujących. Na tej podstawie można określić, że wskazania do wyżej wymienionej terapii mogą dotyczyć około 780-800 chorych rocznie. Należy wykluczyć z tej grupy chore, które mogą mieć przeciwwskazania ze względu na obciążenia i choroby towarzyszące, stan ogólny itp. Sądzę, że ta grupa może stanowić około 10% (ocena własna). Podsumowując prawdopodobnie około 700-720 chorych będzie rozpoczynało rocznie terapię pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem.”

<sup>3</sup> „Roczne zachorowania to aktualnie 17 tysięcy, 10%- 15% chorych ma raki z nadekspresją receptora HER-2, u około 30% nastąpi nawrót choroby. Część nie będzie spełniała warunków programu lekowego, nawrót może wystąpić również u wcześniej leczonych chorych. Według własnego oszacowania rocznie może wymagać takiego leczenia 500 – 1000 chorych.”

<sup>4</sup> „Chore same płacą za lek lub korzystają z pomocy różnych fundacji. Kilka chorych jest leczonych dzięki darom firmy ROCHE, ta forma nie jest już jednak stosowana, możliwa jest tylko kontynuacja wcześniej rozpoczętego leczenia.”

<sup>5</sup> „Według danych Krajowego rejestru Nowotworów, w 2012 roku zanotowano 17000 przypadków zachorowań na złośliwego raka piersi. Przyjmując tą liczbę jako najbardziej adekwatną do rzeczywistości oraz biorąc pod uwagę, iż mutacja HER2+ jest obserwowana w 25-30% przypadków (Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al., N Engl J Med 2001; 344:783-792), oznacza to, iż w Polsce około 5000 pacjentek rocznie zapada na nowotwór piersi związany z tą charakterystyczną mutacją. U około 70% pacjentów dochodzi do przerzutów raka piersi, a 50% chorych nie odpowiada na leczenie antyestrogenami (dane z „Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 – analiza problemu decyzyjnego”). Oznacza to, że wnioskowana technologia może być stosowana u około 2000 do 2500 pacjentek rocznie.”

Zgodnie z danymi NFZ, w programie lekowym „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” leczono łącznie 2 063 pacjentów w 2013 roku, 2 054 w roku 2014 oraz 1 489 do połowy roku 2015. Wśród chorych włączonych do programu liczba leczonych trastuzumabem wynosiła 327 osób w 2013 roku, 301 w 2014 roku oraz 230 w 2015 roku (dane: VI 2015).

**Tabela 8. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ.**

Rok	Liczba pacjentów włączonych do programu lekowego (leczenie adjuwantowe, przerzutowy rak piersi)	Liczba pacjentów w programie lekowym z rozpoznaniem: rak przerzutowy piersi	Liczba pacjentów w programie lekowym leczonych trastuzumabem*
2013	2063	542	327
2014	2054	516	301
2015 (VI)	1489	399	230

\* liczba pacjentów leczona skojarzeniem trastuzumab+docetaksel/paklitaksel/inhibitor aromatazy.

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.onkologia.zalaczenia.med.pl/>
- <http://www.nccn.org/>
- <http://www.esmo.org/>
- <http://jco.ascopubs.org/>
- <http://link.springer.com>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 4.12.2015 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK/PUO 2014 (Polska)	<p><u>Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień T3N0 i III):</u></p> <p>„u chorych w pierwotnie nieoperacyjnym stopniu IIIA i w stopniu IIIB, pierwszym etapem leczenia jest jednak indukcyjna CTH, która powinna trwać 4–6 miesięcy (w zależności od zastosowanego schematu). (...) W indukcyjnej CTH wykorzystuje się schematy używane w pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym, przy czym zaleca się schematy wielolekowe z udziałem antracyklin i taksoidów (...) U chorych z cechą HER2+ skojarzenie CTH z trastuzumabem zwiększa odsetek odpowiedzi (w tym całkowitych remisji patologicznych) i wydłuża czas przeżycia bez nawrotu choroby (...)”</p> <p><u>Leczenie miejscowych lub regionalnych nawrotów:</u></p> <p>„U chorych z nawrotem po amputacji piersi (...) które nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego (...) można zastosować radykalną RTH (...) lub paliatywną RTH. U chorych wcześniej napromienianych można rozważyć ponowną RTH w warunkach hipertermii.</p> <p>Uzupełniająca CTH u chorych z nawrotem miejscowym lub regionalnym (...) u chorych z cechą HER2+ są wskazania do podania trastuzumabu, zwłaszcza jeżeli nie był stosowany w leczeniu uzupełniającym (należy sprawdzić aktualne zasady refundacji leku). Wyłączne leczenie systemowe chorych z miejscowym lub regionalnym nawrotem raka piersi jest dopuszczalne jedynie wówczas, gdy nie ma możliwości zastosowania jednej z metod miejscowego postępowania.”</p> <p><u>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV) - Leczenie anty-HER2:</u></p> <p>trastuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu, lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną lub inhibitorem aromatazy (letrozolem) lub trastuzumabem, <b>pertuzumab</b> w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, trastuzumab-emtansyna, bisfosfoniany, denozumab, miejscowe metody leczenia</p> <p>„<b>Pertuzumab</b> (humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciw HER2, hamujące dimeryzację receptorów) dodany do chemioterapii I linii złożonej z docetakselu i trastuzumabu wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby i czas całkowitego przeżycia. Lek ten jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i w Unii Europejskiej (należy sprawdzić aktualne zasady jego refundacji w Polsce). <b>Pertuzumab</b> podaje się dożylnie co 3 tygodnie w dawce 420 mg, z pierwszorazową dawką wysycającą 840 mg.”</p> <p><a href="http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersi_internet2014.pdf">http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersi_internet2014.pdf</a></p>
NCCN 1.2016 (USA)	<p><u>Leczenie systemowe nawrotowego raka piersi lub raka piersi w stadium IV (uogólnionym), HER(+): ER(-)PR(-) albo ER(+) i/lub PR(+) i hormonoooporność: <b>pertuzumab</b></u> w skojarzeniu z trastuzumabem i taksanem lub trastuzumab emtanzyny lub trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią</p> <p>Preferowane schematy I linii dla HER2(+): <b>pertuzumab</b> w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (rekomendacja kategorii I); <b>pertuzumab</b> w skojarzeniu z trastuzumabem i paklitakselem</p> <p><u>Leczenie nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka piersi HER(+) w stopniu IIIA (oprócz T3, N1, M0), IIIB lub IIIC: chemioterapia indukcyjna włączając przedoperacyjny trastuzumab i w miarę możliwości <b>pertuzumab</b></u></p> <p><a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf</a></p>
ESO-ESMO 2014 (Europa)	<p><u>1. Leczenie nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego niezapalnego raka piersi:</u></p> <p>Leczenie systemowe powinno być terapią indukcyjną. Jeśli nowotwór pozostaje nieoperacyjny po leczeniu systemowym i ewentualnej radioterapii, nie zaleca się paliatywnej mastektomii, chyba że istnieje przypuszczenie, że poprawi to jakość życia.</p> <p><u>populacja HER(+):</u> Rekomendowane skojarzenie taksanów z terapią anty-HER2, co zwiększa szybkość całkowitej odpowiedzi patologicznej (rekomendacja IA, za głosowało 91,8% panelu ekspertów).</p> <p>W schemat leczenia może być włączona chemioterapia oparta na antracyklinach (rekomendacja IA, za głosowało 71,7% panelu ekspertów).</p> <p>W przypadku zastosowania antracyklin powinny być podawane sekwencyjnie z terapią anty-HER2 (rekomendacja IA, za głosowało 86,8% panelu ekspertów).</p> <p><u>2. Leczenie nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego zapalnego raka piersi:</u></p> <p>rekomendacje dotyczące leczenia są zbliżone do rekomendacji dla raka niezapalnego, w tym użycie leczenia systemowego w pierwszej linii</p> <p><u>3. Zaawansowany rak piersi HER(+):</u></p> <p>W terapii I linii skojarzenie chemioterapia + trastuzumab + <b>pertuzumab</b> wykazuje przewagę nad</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>skojarzeniem chemioterapia + trastuzumab, głównie u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym rakiem piersi HER(+), co czyni ten schemat preferowaną opcją terapeutyczną, szczególnie że wiąże się z korzyściami w przeżyciu całkowitym pacjentów (rekomendacja IA, za głosowało 84,6% panelu ekspertów)</p> <p>Brak danych klinicznych uzasadniających użycie skojarzenia chemioterapia + trastuzumab + <b>pertuzumab</b> w dalszych liniach leczenia, po wcześniejszym leczeniu tym schematem w pierwszej linii, dlatego schemat ten nie powinien być stosowany poza pierwszą linią leczenia - oprócz badań klinicznych (rekomendacja IA, za głosowało 89,7% panelu ekspertów)</p> <p>U pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HER(+) wcześniej nieleczonych <b>pertuzumabem</b> dopuszczalne jest użycie <b>pertuzumabu</b> poza pierwszą linią leczenia (rekomendacja IIC, za głosowało 43,7% panelu ekspertów).</p> <p>IA – silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, IIC - słaba rekomendacja, dowody słabej jakości  <a href="http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2014/09/17/annonc.mdu385.full.pdf+html">http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2014/09/17/annonc.mdu385.full.pdf+html</a></p>
<p><b>ASCO 2014</b> (USA)</p>	<p><u>Zaawansowany rak piersi HER(+):</u></p> <p>Rekomendowana terapia skojarzona trastuzumab + <b>pertuzumab</b> + taksany, o ile pacjent nie ma przeciwwskazań do stosowania taksanów (silna rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości).</p> <p>W przypadku progresji w trakcie drugiej lub dalszych linii leczenia anty-HER2 u pacjentów wcześniej nieleczonych <b>pertuzumabem</b> może on być zastosowany (słaba rekomendacja oparta na nieformalnym konsensusie przy niewystarczających dowodach naukowych).</p> <p><a href="http://jco.ascopubs.org/content/32/19/2078.full.pdf+html">http://jco.ascopubs.org/content/32/19/2078.full.pdf+html</a></p>
<p><b>SEOM 2013</b> (Hiszpania)</p>	<p><u>Zaawansowany rak piersi HER(+):</u></p> <p><u>I linia:</u> standardem trastuzumab w skojarzeniu z paklitaksellem lub docetaksellem, vinorelbina z trastuzumabem, <b>pertuzumab</b>+trastuzumab+docetaksel</p> <p>W badaniu III fazy (Baselga 2012) wykazano przewagę schematu <b>pertuzumab</b> + trastuzumab + docetaksel nad schematem trastuzumab + docetaksel pod względem PFS i OS przy niezmięnionej toksyczności, w tym toksyczności kardiologicznej.</p> <p><a href="http://link.springer.com/article/10.1007/s12094-013-1095-0">http://link.springer.com/article/10.1007/s12094-013-1095-0</a></p>

Dodatkowo odnaleziono francuską rekomendację *Prescrire 2013* dotyczącą wnioskowanej technologii lekowej. Wg rekomendacji dodanie pertuzumabu do transtuzumabu stosowanego w skojarzeniu z docetaksellem przedłuży przeżycie pacjentów z HER2-dodatnim, przerzutowym lub lokalnie nawracającym, nieopreacyjnym rakiem piersi, natomiast zwiększa toksyczność leczenia. Zdaniem autorów rekomendacji całkowity stosunek korzyści do ryzyka nie jest na tyle jednoznaczny, aby lek mógł być stosowany poza badaniami klinicznymi. Pertuzumab może być obiecującą opcją terapeutyczną dla pewnej subpopulacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, ale wymaga dalszych badań. Należy zwrócić uwagę, że rekomendacja powstała przed opublikowaniem końcowych wyników badania CLEOPATRA.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

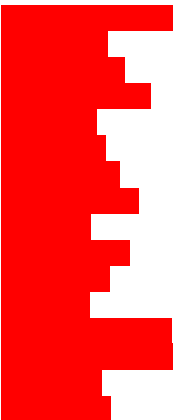
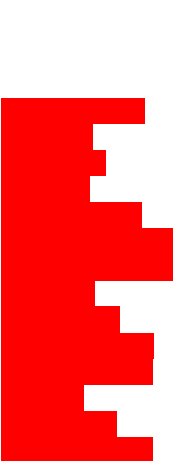
Do procesu oceny dopuszczono trzy opinie ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna rekomendowana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Skojarzone leczenie z udziałem trastuzumabu i leków cytotoksycznych	Nowa technologia będzie polegała na dodaniu leku pertuzumab do obecnie stosowanego skojarzonego leczenia z udziałem trastuzumabu i leków cytotoksycznych i stopniowo będzie je zastępowała.	Wyłączna chemioterapia (praktycznie niestosowana u chorych z nadmierną ekspresją lub amplifikacją genu HER2).	Skojarzone leczenie z udziałem trastuzumabu i leków cytotoksycznych.	Cytuję treść obecnych zaleceń: Chore na zaawansowanego raka piersi z cechą HER2+ odnoszą korzyści z leczenia trastuzumabem w monoterapii, w skojarzeniu ze schematami CTH niezawierającymi antracyklin oraz z HTH. Ze względu na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie jest wskazane kojarzenie trastuzumabu z antracyklinami. Leczenie z udziałem trastuzumabu należy rozpocząć we wczesnym etapie uogólnienia raka piersi. Lek ten — zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z CTH — można stosować, podobnie jak w leczeniu uzupełniającym, co 1 lub co 3 tygodnie. W leczeniu raka piersi z dodatką cechą HER2 istotne jest stałe hamowanie szlaku sygnałowego HER2. Stosowanie trastuzumabu z kolejną linią chemioterapii po wystąpieniu progresji wydłuża czas do kolejnej progresji. Szczególną sytuacją jest izolowana progresja w obrębie OUN, przy dobrej kontroli pozamózgowych ognisk nowotworu — wówczas wydaje się uzasadnione kontynuowanie leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z miejscowym leczeniem przerzutów do OUN. W Polsce leczenie trastuzumabem refundowane jest jednak wyłącznie do czasu wystąpienia progresji. W trakcie leczenia trastuzumabem obowiązuje ścisłe monitorowanie czynności serca.



Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna rekomendowana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Chore na przerzutowego raka piersi z nadekspresją HER2 otrzymują (jeśli nie p/wskazań) trastuzumab z taksanami (po antracyklinach), lub w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy (jeśli jest ekspresja receptorów ER). W przypadku, kiedy chore nie spełniają kryteriów Programu Lekowego, otrzymują chemioterapię lub hormonoterapię według indywidualnych wskazań.	Uważam, że taką technologią, która będzie zastąpiona jest trastuzumab z docetakselem – dołączony zostanie do niej pertuzumab.	Najtańszą technologią jest leczenie objawowe, następnie paliatywna chemioterapia ewentualnie hormonoterapia u chorych z ekspresją ER. Jest to w większości przypadków leczenie suboptymalne.	Standardowym postępowaniem w tej grupie chorych jest docetaksel z trastuzumabem. U chorych z ekspresją receptorów ER możliwe jest także skojarzenie trastuzumabu z inhibitorami aromatazy. Slamon DJ. N Engl J Med. 2001	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku rekomendują u chorych na uogólnionego raka piersi z nadekspresją HER2 stosowanie skojarzonego leczenia cytostatykami (z wyłączeniem antracyklin) lub hormonoterapii z leczeniem antyHER2. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A. Rak piersi. W: Jassem J, Krzakowski M (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom I. Onkologia w praktyce klinicznej, 2013; 212-263
	Obecnie chore z tej grupy otrzymują leczenie trastuzumabem w połączeniu z cytostatykiem (zwykle jest to docetaksel lub paklitaksel), warunkiem jest wcześniejsza terapia zawierająca antracykliny. Część chorych otrzymuje lapatynib w połączeniu z kapecytabiną. Pewna grupa chorych otrzymuje wyłącznie chemioterapię lub hormonoterapię (ze względu na przeciwwskazania lub zły stan ogólny).	U części chorych wnioskowana terapia zastąpi leczenie złożone z trastuzumabu i taksanów, u części pacjentek natomiast zastąpi leczenie lapatynibem i kapecytabiną, które jest stosowane w pierwszej linii terapii u tych chorych, które wcześniej otrzymywały trastuzumab w leczeniu uzupełniającym.	Najtańszym sposobem leczenia w tej grupie chorych jest hormonoterapia u chorych z obecnością receptora ER i/lub PgR lub chemioterapia paliatywna bez uwzględnienia leczenia celowanego antyHER2. Należy jednak zdecydowanie podkreślić, że jest to leczenie suboptymalne i powinno dotyczyć tylko i wyłącznie u chorych, u których terapia celowana jest przeciwwskazana.	Trastuzumab w połączeniu z taksanami (docetakselem) jest obecnie najskuteczniejszą opcją leczenia w rozważanym wskazaniu. (Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, red. Krzakowski)	Wszystkie rekomendacje towarzystw naukowych zalecają zastosowanie w leczeniu chorych na uogólnionego HER2–pozytywnego raka piersi leczenia celowanego anty-HER2 w połączeniu z chemioterapią lub hormonoterapią, ew. przy obecności przeciwwskazań stosowanie leczenia anty-HER2 w monoterapii. Większość międzynarodowych rekomendacji, podaje, że najbardziej preferowaną opcją jest połączenie pertuzumabu z trastuzumabem i docetakselem w omawianym wskazaniu. Cardoso F, Costa A, Norton L i WSP. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol.2014;25(10):1871-1888 National Comprehensive cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer v 2.2015 Giordano SH I wsp. Systemic Therapy for Patients with Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Breast Cancer: ASCO Practice Guideline. Cardoso F., Harbeck N., Fallowfield L. et al.: Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2012;

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna rekomendowana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
					<p>23(suppl. 7): vii11-19.  Liedtke C, Thill M, Hanf V, Schütz F; AGO Breast Committee  AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of  Patients with Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update  2015. Breast Care (Basel). 2015 Jul;10(3):199-205. doi:  10.1159/000431248. Epub 2015 Jun 18.</p>



### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28.10.2015 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 66), leczenie we wnioskowanym wskazaniu finansowane jest ze środków publicznych w ramach realizacji programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Program zakłada leczenie:

- adjuwantowe raka piersi trastuzumabem
  - przerzutowego raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z docetakselem, paklitakselem lub inhibitorem aromatazy;
  - uogólnionego raka piersi: lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną.
- Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Trastuzumab</b> Herceptin	1 fiol.a 15 ml	5909990855919	2 678,40	2 812,32	2 812,32	Bezpłatnie w ramach programu lekowego	0 zł
<b>Lapatynib</b> Tyverb	70 tabl.(but.)	5909990851966	4 305,00	4 520,25	4 520,25		0 zł
	140 tabl.(but.)	5909990851973	8 610,00	9 040,50	9 040,50		0 zł
<b>Kapecytabina</b> Cantaloda Capecitabine Accord Capecitabine Actavis Capecitabine Adamed Capecitabine Fresenius Kabi Capecitabine Glenmark Capecitabine Sandoz Capecitabine Zentiva Capecitabine medac Capecitalox Coloxet Ecansya Symloda Vopecidex Xalvobin Xeloda	Dostępne bezpłatnie dla pacjenta w ramach chemioterapii						
<b>Pacitaksel</b> Paclitaxel Kabi Paclitaxel-Ebewe Paclitaxelum Accord Sindaxel	Dostępne bezpłatnie dla pacjenta w ramach chemioterapii						
<b>Docetaksel</b> Camitotic, Docetaxel – Ebewe Docetaxel Accord, Docetaxel Hospira Docetaxel Kabi Docetaxel Polpharma	Dostępne bezpłatnie dla pacjenta w ramach chemioterapii						
<b>Inhibitory aromatazy</b> <b>Anastrozol</b> Anastrozol Bluefish Anastrozol Teva Anastrozol medac Ansyn Apo-Nastrol, Arimidex Atrozol Egistrozol	Leki dostępne na receptę w kategorii odpłatności: bezpłatne						

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>Letrozol</b> Aromek Clarzole, Etruzil Femara Lametta Letromedac Letrozole Apotex Letrozole Bluefish Lortanda Symletrol	Leki dostępne na receptę w kategorii odpłatności: bezpłatne						
<b>Eksemestan</b> Etadron Glandex Symex	Leki dostępne na receptę w kategorii odpłatności: bezpłatne						

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Trastuzumab+Docetaksel	1. Terapia trastuzumab+docetaksel została uprzednio oceniona przez AOTMiT jako prawidłowo wybrany komparator dla wnioskowanego wskazania (AOTMiT 09/12/2013) 2. Zasadność wyboru terapii trastuzumab+docetaksel została potwierdzona przez dwóch ekspertów klinicznych, a także została uznana za technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce klinicznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez technologię wnioskowaną	Bez uwag

W ocenie analityków Agencji przedstawiony przez wnioskodawcę główny komparator, jakim jest terapia skojarzona trastuzumab + docetaksel został wybrany i uzasadniony prawidłowo oraz spełnia wymogi określone w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz zawarte w § 4 ust. 3 pkt 1 rozporządzenia MZ ws. minimalnych wymagań.

Wskazana terapia jest określana przez ekspertów klinicznych jako obecnie stosowana we wnioskowanym wskazaniu oraz możliwa do zastąpienia przez nową technologię (dołączenie do obecnego schematu pertuzumabu), co znajduje potwierdzenie również w rekomendacjach klinicznych. Wybrany schemat leczenia trastuzumab+docetaksel jest refundowany z budżetu NFZ i dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD 10 C50)” dla pacjentów z uogólnionym (IV stopień) rakiem piersi HER2-dodatnim, z udokumentowanym niepowodzeniem chemioterapii z użyciem antracyklin.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

„Celem raportu jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pertuzumabu (Perjeta) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, u dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.” (AKL Rozdz. 1.1., s. 15)

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci chorzy na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej;	Niespełnianie kryteriów włączenia	Brak uwag.
Interwencja	pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetak-selem, w zalecanym schemacie dawkowania		
Komparatory	trastuzumab w skojarzeniu z docetakselem, w zalecanym schemacie dawkowania		
Punkty końcowe	przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, odpowiedź obiektywna na leczenie (na którą składa się odpowiedź całkowita i częściowa) oraz inne rodzaje odpowiedzi (choroba stabilna, progresja choroby), wystąpienie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, jakość życia, bezpieczeństwo		
Typ badań	Do analizy skuteczności klinicznej pertuzumabu włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu raka piersi, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano również badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.		
Inne kryteria	Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów. Publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim		

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline przez PubMed; Cochrane Library EmBase przez Elsevier. Jako przedział czasowy objęty wyszukiwaniem podano: „do 21 maja 2015 roku”.

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne (ręczny przegląd książek abstraktów) następujących towarzystw naukowych (z lat 2012-2015): ASCO Annual Meeting; Breast Cancer Symposium; ESMO Congress; IMPAKT Breast Cancer Conference; International Symposium on Targeted Anticancer Therapies; AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; AACR Annual Meeting; Meeting of the European Association of Cancer Research; 17th ECCO 38th ESMO i 32nd ESTRO European Cancer Congress; ECCO European Breast Cancer Conference.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia, jak i pod względem przeszukanych baz danych i serwisów internetowych. W trakcie wyszukiwania dla interwencji ocenianej nie zastosowano ograniczeń czasowych.

Analitycy Agencji nie wykryli błędów obniżających czułość zastosowanej strategii. Strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline przez PubMed; Cochrane Library; EMBASE z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii lekowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 10.11.2015 r.

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

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją – badanie CLEOPATRA, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem względem placebo w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w populacji chorych na raka piersi HER2-dodatniego, przerzutowego lub z nieoperacyjnym nawrotem miejscowym, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.

Główne wyniki badania CLEOPATRA zostały opisane w publikacjach: Baselga 2012 (główne wyniki dla PFS i wstępne dla OS), Swain 2013 (aktualizacja wyników, w analizach wnioskodawcy korzystano także z manuskryptu Swain 2013a), Swain 2015 (wyniki końcowe). Ponadto w analizie wnioskodawcy wykorzystano następujące publikacje dotyczące badania CLEOPATRA: Cortés 2013 (ocena jakości życia chorych), Baselga 2014 (wartość predykcyjna biomarkerów), Garg 2013 (wpływ pertuzumabu na parametry EKG), Miles 2013 (ocena w grupach wiekowych), Swain 2013b (ocena toksyczności kardiologicznych), Swain 2014 (analiza przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego), a także doniesienia konferencyjne Miles 2012 oraz Miles 2015.

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

Tabela 13. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>CLEOPATRA</p> <p>(główne publikacje: Baselga 2012, Swain 2013, Swain 2015)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>F. Hoffmann-La Roche Ltd i Genentech Inc</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe: 204 ośrodków (25 krajów), dwuramiennie, randomizowane, podwójnie zaślepione, hipoteza: superiority.</p> <p>Mediana okresu obserwacji: główna analiza, odcięcie danych: 13 maja 2011 r.: 19,3 miesiąca<sup>a</sup>, aktualizacja analizy, odcięcie danych: 14 maja 2012 r.: 29,7 (IQR: 24,6-36,9) miesięcy pertuzumab vs 30,1 (IQR: 23,9-36,4) miesięcy placebo<sup>b</sup>, końcowa analiza, odcięcie danych 11 lutego 2014 r.: mediana 50 miesięcy: 49,5 (zakres: 0-70) pertuzumab vs 50,6 (zakres: 0-69) placebo<sup>c</sup>.</p> <p>Analiza PFS, OS – pop. ITT<sup>d</sup>, ocena ORR – pop. z chorobą mierzalną, ocena bezpieczeństwa – pop. leczona<sup>e</sup></p>	<p><u>Kryteria włączenia</u><sup>f</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony gruczolakorak piersi HER2-dodatni</li> <li>• choroba przerzutowa lub nieoperacyjna wznova miejscowa, wymagające zasto-sowania chemioterapii (w tym wyjściowe zaawansowanie w stadium IV)</li> <li>• status HER2-dodatni potwierdzony centralnie w badaniu IHC (wynik ≥ 3+) lub FISH (wynik ≥ 2,0)</li> <li>• status receptorów hormonalnych guza oceniany lokalnie</li> <li>• zmiany mierzalne lub niemierzalne</li> <li>• frakcja wyrzutowa lewej komory serca ≥ 50% na początku badania na podstawie echokardiografii lub MUGA</li> <li>• brak leczenia biologicznego lub chemioterapii choroby przerzutowej</li> <li>• dozwolona 1 terapia hormonalna w leczeniu choroby przerzutowej przed randomizacją</li> <li>• dozwolona chemioterapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa, z lub bez trastuzumabu, przed randomizacją (okres od zakończenia leczenia do rozpoznania choroby przerzutowej ≥ 12 miesięcy)</li> <li>• chorzy obu płci</li> <li>• wiek ≥ 18 lat</li> <li>• stan sprawności ECOG 0-1</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>PFS</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <p>OS, ORR wg kryteriów RECIST, jakość życia, bezpieczeństwo</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>• pacjentki w wieku rozrodczym i/lub ich partnerzy/partnerki: gotowość do stosowania powszechnie akceptowalnych metod antykoncepcji (np. sterylizacja, antykoncepcja mechaniczna lub hormonalna, implant antykoncepcyjny) w trakcie leczenia i przez <math>\geq 6</math> miesięcy od ostatniej dawki leków</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> PERT + TRAS + DOC: N=402 PLC + TRAS + DOC: N= 406</p>	

<sup>a</sup> oszacowana na podstawie krzywych Kaplana-Meiera (publikacja Baselga 2012);

<sup>b</sup> dane przedstawiono w publikacji Swain 2013; uzyskane wyniki uznano za wystarczające do potwierdzenia skuteczności klinicznej ocenianej terapii w wydłużeniu przeżycia całkowitego (przekroczono kryteria O'Brien-Fleminga, zaślepienie zostało zniesione, a chorzy z grupy kontrolnej uzyskali możliwość przejścia na leczenie pertuzumabem)

<sup>c</sup> zgodnie z protokołem badania końcowa analiza OS została zaplanowana po wystąpieniu  $\geq 385$  zgonów (Swain 2015); zgodnie z założeniem ITT, w momencie ostatecznej analizy chorzy, którzy przechodzili z grupy kontrolnej na leczenie pertuzumabem, byli analizowani jako pacjenci z grupy kontrolnej – aby ocenić wpływ tych chorych na wynik oceny OS, przeprowadzono dwie analizy wrażliwości (w pierwszej cenzorowano dane w momencie przejścia chorych na pertuzumab, w drugiej chorych zmieniających terapię usuwano z analizy).

<sup>d</sup> populacja chorych poddanych randomizacji (intention to treat);

<sup>e</sup> populacja chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę któregośkolwiek z leków (pertuzumab/placebo, trastuzumab lub docetaksel)

<sup>f</sup> kryteria wykluczenia przedstawiono w Rozdz. 1.5.2.1. AKL wnioskodawcy (Tab. 8)

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziałach 1.5.1.-1.5.3. AKL wnioskodawcy.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie RCT wysokiej jakości – CLEOPATRA, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem względem placebo w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem. Badanie oceniono na 5 punktów w skali Jadad, co jest zgodne z oceną analityków Agencji.

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. W badaniu CLEOPATRA po przeprowadzeniu drugiej analizy OS udowodniono znamienny wpływ pertuzumabu na wydłużenie przeżycia całkowitego, po czym umożliwiono pacjentom w grupie kontrolnej otrzymanie pertuzumabu po wystąpieniu progresji (cross-over). W badaniu CLEOPATRA główna analiza przeżycia uwzględnia tych pacjentów, ma zatem charakter konserwatywny. Autorzy przeprowadzili jednak analizy wrażliwości uwzględniające cenzorowanie lub usuwanie pacjentów podlegających cross-over z oceny, które umocniły wcześniejsze wyniki.
2. (...) eksploracyjne analizy PFS i OS w podgrupach pacjentów, w części przypadków ze względu na niskie liczebności podgrup analizy miały ograniczoną moc statystyczną.
3. Część danych dotyczących bezpieczeństwa z okresu obserwacji o medianie 30 miesięcy z próby CLEOPATRA różniła się między ostateczną publikacją Swain 2013, a manuskrytem do tej publikacji Swain 2013a – w celu przedstawienia szerszego zakresu informacji konieczne było korzystanie również z manuskryptu.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Populacja badania CLEOPATRA nie odpowiada populacji polskiej pod względem rasy pacjentów. W badaniu CLEOPATRA odsetek pacjentów rasy białej wynosił ok. 60%, pozostałą część stanowili pacjenci innej rasy, w tym ok. 30% pacjenci rasy azjatyckiej. Może mieć to znaczenie dla wyników badania ze względu na różnice w zachorowalności na raka piersi i w odsetku zgonów zaobserwowane między rasami (<http://www.cancer.org>).

- W badaniu CLEOPATRA uczestniczyli pacjenci z 204 ośrodków z 25 krajów, na jeden ośrodek przypadało średnio 4 pacjentów. Mogło to mieć niekorzystny wpływ na randomizację i budzi pewne wątpliwości odnośnie przydatności wyników dla poszczególnych krajów.
- Mediana wieku pacjentów włączonych do badania CLEOPATRA wynosiła 54 lat i była nieco niższa niż mediana wieku chorych na raka piersi - 60 lat (Łacko 2007).

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

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL Rozdz. 1.11):

- Odnaleziono tylko 1 próbę kliniczną z randomizacją oceniającą zastosowanie pertuzumabu z trastuzumabem i docetakselem: CLEOPATRA (...) niemniej włączone badanie charakteryzuje się wysoką wiarygodnością oraz mocą statystyczną do wykazania wyższości pertuzumabu nad kontrolą.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Dostępne są jedynie wyniki skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z próby klinicznej przeprowadzonej w kontrolowanych warunkach. Brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pertuzumabu stosowanego w praktyce klinicznej.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 14. Wyniki skuteczności w badaniu CLEOPATRA

Punkt końcowy	Okres obserwacji – mediana (miesiące)	Publikacja	Analiza / ocena	PERT + TRAS + DOC		PLC + TRAS + DOC		HR/RR/RB (95%CI)
				mediana (miesiące)	liczba zdarzeń (%)	mediana (miesiące)	liczba zdarzeń (%)	
OS	19,3	Baselga 2012	a. główna	bd	69/402 (17,2%)	bd	96/406 (23,6%)	HR = 0,64 (0,47; 0,88) p = 0,005
	30	Swain 2013	a. główna	nie osiągnięta (95% CI: 42,4; no.)	113/402 (28,1%)	37,6 (95% CI: 34,3; no.)	154/406 (37,9%)	HR = 0,66 (0,52; 0,84) p = 0,0008
	50	Swain 2015	a. główna	56,5 (95% CI: 49,3; no.)	168/402 (41,8%)	40,8 (95% CI: 35,8; 48,3)	221/406 (54,4%)	HR = 0,68 (0,56; 0,84) p < 0,001
			a. wrażliw. 1 <sup>a</sup>	56,5 (95% CI: 49,3; no.)	bd	39,6 (95% CI: 35,0; 45,1)	bd	HR = 0,63 (0,52; 0,78) p < 0,001
			a. wrażliw. 2 <sup>b</sup>	56,5 (95% CI: 49,3; no.)	bd	34,7 (95% CI: 31,2; 39,4)	bd	HR = 0,55 (0,45; 0,67) p < 0,001
1y-OS	30	Swain 2013	a. główna	-	94,4% (91,8%; 96,5%)	-	89,0% (85,9%; 92,1%)	bd
	50	Swain 2015	a. główna	-	bd (94,4%)	-	bd (89,0%)	bd
2y-OS	30	Swain 2013	a. główna	-	bd (80,7%)	-	bd (69,4%)	bd
	50	Swain 2015	a. główna	-	bd (80,5%)	-	bd (69,7%)	bd
3y-OS	30	Swain 2013	a. główna	-	bd (65,8%)	-	bd (50,4%)	bd
	50	Swain 2015	a. główna	-	bd (68,2%)	-	bd (54,3%)	bd
4y-OS	50	Swain 2015	a. główna	-	bd (57,6%)	-	bd (45,4%)	bd



Punkt końcowy	Okres obserwacji – mediana (miesiące)	Publikacja	Analiza / ocena	PERT + TRAS + DOC		PLC + TRAS + DOC		HR/RR/RB (95%CI)	
				mediana (miesiące)	liczba zdarzeń (%)	mediana (miesiące)	liczba zdarzeń (%)		
PFS	19,3	Baselga 2012	o. niezależna	18,5	bd	12,4	bd	HR = 0,62 (0,51; 0,75) p < 0,001	
			o. badaczy	18,5	bd	12,4	bd	HR = 0,65 (0,54; 0,78) p < 0,001	
	30	Swain 2013	o. badaczy	18,7 (95% CI: 16,6; 21,6)	257/402 (63,9%)	12,4 (95% CI: 10,4; 13,5)	296/406 (72,9%)	HR = 0,69 (0,58; 0,81) IS	
	50	Swain 2015	o. badaczy	18,7	284/402 (70,6%)	12,4	320/406 (78,8%)	HR = 0,68 (0,58; 0,80) p < 0,001	
Odpowiedź na leczenie	ORR	30	Baselga 2012, Swain 2013	o. badaczy	-	275 (80,2%)	-	233 (69,3%)	RB = 1,16 (1,06; 1,27) NNT = 10 (6; 24) różnica: 10,8 p.p. (95% CI: 4,2; 17,5) p = 0,0011
	CR				-	19 (5,5%)	-	14 (4,2%)	RB = 1,33 (0,69; 2,58)
	PR				-	256 (74,6%)	-	219 (65,2%)	RB = 1,15 (1,04; 1,27) NNT = 11 (7; 40)
	SD				-	50 (14,6%)	-	70 (20,8%)	RB = 0,70 (0,50; 0,97) NNT = 16 (9; 194)
	PD				-	13 (3,8%)	-	28 (8,3%)	RR = 0,45 (0,24; 0,85) NNT = 23 (12; 101)
	n/a				-	2 (0,6%)	-	2 (0,6%)	-
	brak oceny				-	3 (0,9%)	-	3 (0,9%)	-
Pogorszenie Jakości Życia	wg TOI-PFB <sup>c</sup>	19,3	Cortes 2013	o. badaczy	18,4 <sup>b</sup>	239/402 (59,5%)	18,3 <sup>b</sup>	229/404 (56,7%)	0,97 (0,81; 1,16) p = 0,7161 RR = 1,05 (0,93; 1,18)
	wg BCS <sup>d</sup>				26,7 <sup>b</sup>	bd.	18,3 <sup>b</sup>	bd.	0,77 (0,64; 0,93) p = 0,0061

<sup>a</sup> w pierwszej analizie wrażliwości cenzorowano dane w momencie przejścia chorych na pertuzumab; <sup>b</sup> w drugiej analizie wrażliwości chorych zmieniających terapię usuwano z analizy; <sup>c</sup> obniżenie punktacji TOI-PFB (Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast score) o  $\geq 5$  pkt w odniesieniu do wartości wyjściowej (jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza FACT-B); <sup>d</sup> BCS (Breast Cancer Subscale) podskala TOI-PFB dla raka piersi

<sup>b</sup> – mediana czasu do pogorszenia jakości życia

no – nie osiągnięto

W przypadku klinicznych punktów końcowych zgodnych z wytycznymi EUnetHTA, w badaniu CLEOPATRA u pacjentów leczonych pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść pertuzumabu w przeżyciu całkowitym pacjentów oraz w jakości życia ocenianej wg BCS - podskali TOI-PFB dla raka piersi (wg samej skali TOI-PFB nie wykazano istotnych statystycznie różnic). Dla okresów obserwacji 19,3 m-ca, 30 m-cy i 50 m-cy ryzyko zgonu było porównywalne w poszczególnych okresach obserwacji i wynosiło odpowiednio HR=0,64, HR=0,66, HR=0,68 (różnice istotne statystycznie). U pacjentów przyjmujących pertuzumab osiągnięto medianę przeżycia dopiero dla najdłuższego okresu obserwacji, tj. 50 m-cy, i wyniosła ona 56,5 m-ca w porównaniu z 40,8 m-ca dla komparatora (Tabela 14).

Również w przypadku większości pozostałych punktów końcowych zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji, w tym dla przeżycia wolnego od progresji i obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ale brak istotnych statystycznie różnic w odsetku odpowiedzi całkowitych).

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji analiza w podgrupach wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść pertuzumabu u pacjentów z przerzutami do narządów trzewnych, ale u pacjentów z przerzutami poza narządy trzewne nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic (szczegółowe wyniki przedstawiono w Rozdz. 1.5.4.1.1. i 1.5.4.2.1. AKL wnioskodawcy).

## 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu CLEOPATRA\* - zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane	Baselga 2012 - obserwacja 19,3 m-ca (mediana)	Swain 2013a - obserwacja 30 m-cy (mediana)	Swain 2015 - obserwacja 50 m-cy (mediana)				
	RR (95%CI)	RR (95%CI)	PERT + TRAS + DOC N=408		PLC + TRAS + DOC N=396		RR (95%CI)
			n	%	n	%	
Łysienie	1,01 (0,90; 1,13)	1,00 (0,90; 1,12)	248	60,8%	240	60,6%	1,00 (0,90; 1,12)
Biegunka	<b>1,44 (1,27; 1,64), NNH = 5 (4; 8)</b>	<b>1,41 (1,25; 1,60), NNH = 6 (4; 8)</b>	279	68,4%	193	48,7%	<b>1,40 (1,25; 1,59); NNH = 6 (4; 8)</b>
Neutropenia	1,06 (0,93; 1,22)	1,06 (0,93; 1,22)	218	53,4%	198	50,0%	1,07 (0,93; 1,22)
Nudności	1,02 (0,86; 1,20)	1,03 (0,88; 1,21)	183	44,9%	168	42,4%	1,06 (0,90; 1,24)
Zmęczenie	1,02 (0,85; 1,22)	1,02 (0,85; 1,21)	155	38,0%	148	37,4%	1,02 (0,85; 1,21)
Wysypka	<b>1,39 (1,12; 1,74), NNH = 11 (7; 32)</b>	<b>1,52 (1,23; 1,89), NNH = 8 (6; 17)</b>	153	37,5%	95	24,0%	<b>1,56 (1,26; 1,94); NNH = 8 (6; 14)</b>
Astenia	0,86 (0,69; 1,07)	0,88 (0,71; 1,10)	113	27,7%	122	30,8%	0,90 (0,72; 1,11)
Zmniejszenie apetytu	1,11 (0,89; 1,38)	1,12 (0,90; 1,40)	121	29,7%	106	26,8%	1,11 (0,89; 1,38)
Obrzęk obwodowy	<b>0,77 (0,61; 0,97), NNT = 15 (8; 129)</b>	0,80 (0,64; 1,00)	98	24,0%	111	28,0%	0,86 (0,68; 1,08)
Wymioty	bd	1,04 (0,82; 1,32)	106	26,0%	97	24,5%	1,06 (0,84; 1,35)
Ból mięśni	bd		99	24,3%	99	25,0%	0,97 (0,76; 1,24)
Zapalenie błon śluzowych	<b>1,40 (1,09; 1,80), NNH = 13 (8; 51)</b>	<b>1,38 (1,07; 1,77), NNH = 14 (8; 62)</b>	111	27,2%	79	19,9%	<b>1,36 (1,06; 1,76); NNH = 14 (8; 73)</b>
Ból głowy	bd	bd	105	25,7%	76	19,2%	<b>1,34 (1,03; 1,74); NNH = 16 (9; 130)</b>
Zaparcia	<b>0,60 (0,45; 0,80), NNT = 11 (7; 23)</b>	<b>0,61 (0,46; 0,80), NNT = 10 (7; 23)</b>	65	15,9%	101	25,5%	<b>0,62 (0,47; 0,82); NNT = 11 (7; 26)</b>
Infekcje górnych dróg oddechowych	bd	bd	85	20,8%	57	14,4%	<b>1,45 (1,07; 1,97); NNH = 16 (9; 86)</b>
Świąd	bd	<b>1,65 (1,15; 2,38), NNH = 16 (9; 54)</b>	72	17,6%	40	10,1%	<b>1,75 (1,22; 2,51); NNH = 14 (9; 36)</b>
Gorączka neutropeniczna	<b>1,82 (1,20; 2,77), NNH = 17 (10; 51)</b>	<b>1,81 (1,19; 2,76), NNH = 17 (10; 53)</b>	56	13,7%	30	7,6%	<b>1,81 (1,19; 2,76); NNH = 17 (10; 53)</b>
Suchość skóry	<b>2,47 (1,44; 4,23), NNH = 16 (10; 37)</b>	<b>1,86 (1,15; 3,01), NNH = 21 (12; 85)</b>	46	11,3%	24	6,1%	<b>1,86 (1,17; 2,98); NNH = 20 (11; 75)</b>
Skurcze mięśni	bd	bd	42	10,3%	20	5,1%	<b>2,04 (1,23; 3,40); NNH = 20 (12; 63)</b>
Konieczność podania G-CSF	bd	1,07 (0,85; 1,34)	bd				
Objawy ze strony paznokci**	bd	bd	96	23,5%	93	23,5%	1,00 (0,78; 1,29)
Objawy skórne lub tkanki podskórnej wymagające leczenia farmakologicznego**	bd	bd	187	45,9%	134	33,8%	<b>1,35 (1,14; 1,61); NNH = 9 (6; 20)</b>
Powtórzone epizody działań niepożądanych związanych ze skórą lub tkanką podskórną**	bd	bd	106	26%	67	17%	<b>1,54 (1,17; 2,02); NNH = 12 (7; 30)</b>

\* w badaniu CLEOPATRA przedstawiono informacje na temat działań niepożądanych, które wystąpiły u przynajmniej 25% chorych w jednej z analizowanych grup lub z różnicą przynajmniej 5 punktów procentowych między grupami. Dane zebrano w poniższej tabeli – pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie.



\*\* dane pochodzą z doniesienia Miles 2015, w którym podano dodatkowe informacje o działaniach niepożądanych związanych ze skórą; w doniesieniu tym prezentowano działania niepożądane występujące u  $\geq 10$  chorych lub z częstością  $\geq 5\%$  w jednej z grup.

W badaniu CLEOPATRA u pacjentów leczonych pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem dla mediany okresu obserwacji 50 m-cy (Swain 2015) zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: biegunka, wysypka, zapalenie błon śluzowych, ból głowy, zaparcia, infekcje górnych dróg oddechowych, świąd, gorączka neutropeniczna, suchość skóry, skurcze mięśni, objawy skórne lub tkanki podskórnej wymagające leczenia farmakologicznego, powtórzone epizody działań niepożądanych związanych ze skórą lub tkanką podskórną (Tabela 15).

**Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu CLEOPATRA - zdarzenia niepożądane o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia**

Zdarzenia niepożądane o nasileniu $\geq 3$ . stopnia	Baselga 2012 - obserwacja 19,3 m-ca (mediana)	Swain 2013a - obserwacja 30 m-cy (mediana)	Swain 2015 - obserwacja 50 m-cy (mediana)				
	RR (95%CI)	RR (95%CI)	PERT + TRAS + DOC N=408		PLC + TRAS + DOC N=396		RR (95%CI)
			n	%	n	%	
Neutropenia	1,07 (0,92; 1,23)	1,07 (0,92; 1,23)	200	49,0%	183	46,2%	1,06 (0,92; 1,23)
Leukopenia	0,84 (0,59; 1,19)	0,82 (0,58; 1,17)	50	12,3%	59	14,9%	0,82 (0,58; 1,17)
Gorączka neutropeniczna	<b>1,82 (1,20; 2,77), NNH = 17 (10; 51)</b>	<b>1,81 (1,19; 2,76), NNH = 17 (10; 53)</b>	56	13,7%	30	7,6%	<b>1,81 (1,19; 2,76); NNH = 17 (10; 53)</b>
Biegunka	1,56 (0,92; 2,67)	<b>1,80 (1,07; 3,03), NNH = 25 (13; 208)</b>	38	9,3%	20	5,1%	<b>1,84 (1,10; 3,10); NNH = 24 (13; 142)</b>
Niedokrwistość	0,70 (0,32; 1,52)	0,69 (0,32; 1,51)	10	2,5%	14	3,5%	0,69 (0,32; 1,51)
Zmęczenie	0,68 (0,30; 1,53)	0,67 (0,30; 1,52)	9	2,2%	13	3,3%	0,67 (0,30; 1,52)
Zaburzenia czynności skurczowej lewej komory	0,44 (0,16; 1,21)	<b>0,37 (0,14; 0,99), NNT = 49 (23; 8548)</b>	6	1,5%	13	3,3%	0,45 (0,18; 1,13)
Astenia	1,63 (0,62; 4,27)	1,39 (0,55; 3,49)	11	2,7%	7	1,8%	1,53 (0,62; 3,78)
Neuropatia obwodowa	1,53 (0,62; 3,80)	1,53 (0,62; 3,78)	11	2,7%	7	1,8%	1,53 (0,62; 3,78)
Granulocytopenia	0,65 (0,24; 1,74)		6	1,5%	9	2,3%	0,65 (0,24; 1,73)
Duszność	0,49 (0,16; 1,51)	0,49 (0,16; 1,50)	4	1,0%	8	2,0%	0,49 (0,16; 1,50)
Nadciśnienie	bd	bd	8	2,0%	7	1,8%	1,11 (0,42; 2,92)
Zapalenie płuc	bd	0,49 (0,16; 1,50)	4	1,0%	8	2,0%	0,49 (0,16; 1,50)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**	bd	bd	18	4,4%	8	2,0%	2,18 (0,98; 4,87)
Łysienie	bd	0,32 (0,03; 3,92)	bd				
Nudności	bd	2,43 (0,55; 10,80)	bd				
Wysypka	bd	0,97 (0,23; 4,18)	bd				
Zmniejszenie apetytu	bd	1,13 (0,40; 3,19)	bd				
Zapalenie błon śluzowych	bd	1,46 (0,44; 4,77)	bd				
Wymioty	bd	0,97 (0,33; 2,83)	bd				
Obrzęk obwodowy	bd	0,65 (0,13; 3,22)	bd				

Zdarzenia niepożądane o nasileniu $\geq 3$ . stopnia	Baselga 2012 - obserwacja 19,3 m-ca (mediana)	Swain 2013a - obserwacja 30 m-cy (mediana)	Swain 2015 - obserwacja 50 m-cy (mediana)				
	RR (95%CI)	RR (95%CI)	PERT + TRAS + DOC N=408		PLC + TRAS + DOC N=396		RR (95%CI)
			n	%	n	%	
Świąd	bd	NS	bd				
Zaparcia	bd	0,11 (0,01; 1,12)	bd				
Suchość skóry	bd	NS	bd				

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku działań niepożądanych o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia istotne statystycznie różnice na niekorzyść pertuzumabu zaobserwowano dla następujących punktów końcowych:

- gorączka neutropeniczna: RR = 1,82 (95%CI: 1,20; 2,77) dla mediany okresu obserwacji 19,3 m-ce, RR = 1,81 (95%CI: 1,19; 2,76) dla mediany okresu obserwacji 30 m-cy, RR = 1,81 (95%CI: 1,19; 2,76) dla mediany okresu obserwacji 50 m-cy;

- biegunka: RR = 1,80 (95%CI: 1,07; 3,03) dla mediany okresu obserwacji 30 m-cy, RR = 1,84 (95%CI: 1,10; 3,10) dla mediany okresu obserwacji 50 m-cy.

W przypadku zaburzeń czynności skurczowej lewej komory o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia różnica osiągnęła istotność statystyczną na korzyść pertuzumabu: RR = 0,37 (95%CI: 0,14; 0,99) dla mediany okresu obserwacji 30 m-cy, dla mediany okresu obserwacji 50 m-cy różnice nie były istotne statystycznie

Dla pozostałych działań niepożądanych o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic (Tabela 16).

**Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu CLEOPATRA - zdarzenia niepożądane o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia**

Zdarzenia niepożądane	Baselga 2012 - obserwacja 19,3 m-ca (mediana)	Swain 2013a - obserwacja 30 m-cy (mediana)	Swain 2015 - obserwacja 50 m-cy (mediana)				
	RR (95%CI)	RR (95%CI)	PERT + TRAS + DOC N=408		PLC + TRAS + DOC N=396		RR (95%CI)
			n	%	n	%	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0,78 (0,32, 1,90)	0,65 (0,27; 1,52)	7 <sup>^</sup>	1,7%	6 <sup>^</sup>	1,5%	1,13 (0,40; 3,19)
Poważne działania niepożądane ogółem	bd	1,25 (1,02; 1,53), <sup>a</sup> NNH = 14 (8; 135)	bd				

<sup>a</sup>36% vs 29%

W badaniu CLEOPATRA u pacjentów leczonych pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (Tabela 17).

Zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane ogółem: 36% vs 29%, RR = 1,25 (95%CI: 1,02; 1,53) dla mediany okresu obserwacji 30 m-cy, w tym zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z poważną gorączką neutropeniczną: 11,3% vs 5,1%, RR = 2,23 (95%CI: 1,36; 3,69) oraz z poważnym zapaleniem tkanki łącznej: 2,5% vs 0,5%, RR= 4,85 (95%CI: 1,21; 19,63).

Szczegółowe dane przedstawiono w Rozdz. 1.5.5.5. AKL wnioskodawcy.

W przypadku kardiologicznych działań niepożądanych, dla których w badaniu CLEOPATRA przedstawiono szczegółową analizę z tego względu, że ich częstość jest zwiększana przez stosowanie schematu leczenia z użyciem trastuzumabu (Swain 2013b), istotne statystycznie różnice zaobserwowano jedynie dla najkrótszego okresu obserwacji, tj. mediana 19,3 m-ca, i były to różnice na korzyść pertuzumabu dla punktów końcowych: zaburzenia czynności skurczowej lewej komory (4,4% vs 8,3%, RR = 0,53, 95%CI: 0,31; 0,92), bezobjawowe

(1-3. stopnia) zaburzenia czynności skurczowej lewej komory (3,4% vs 6,5%, RR = 0,53, 95%CI: 0,28; 0,98). Szczegółowe dane przedstawiono w Rozdz. 1.5.5.6. AKL wnioskodawcy.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

Nie odnaleziono.

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

#### ChPL Perjeta

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

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

##### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Zaburzenie czynności lewej komory (w tym zastoinowa niewydolność serca)

Zgłaszano przypadki zmniejszenia LVEF po zastosowaniu leków blokujących aktywność HER2, w tym produktu leczniczego Perjeta. U pacjentów, u których wcześniej stosowano antracykliny lub radioterapię klatki piersiowej ryzyko zmniejszenia LVEF może być większe. W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA stosowanie produktu leczniczego Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem nie wiązało się z częstszym występowaniem objawowego zaburzenia czynności skurczowej lewej komory (ang. left ventricular systolic dysfunction - LVD) lub zmniejszeniem LVEF w porównaniu ze stosowaniem placebo, trastuzumabu i docetakselu

Nie badano produktu leczniczego Perjeta u pacjentów, u których: wartość LVEF przed leczeniem była  $\leq 50\%$ ; wcześniej występowała zastoinowa niewydolność serca (ang. congestive heart failure - CHF); wartość LVEF uległa zmniejszeniu  $< 50\%$  w trakcie wcześniejszej adiuwantowej terapii trastuzumabem lub miały miejsce stany mogące zaburzyć czynność lewej komory, takie jak niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, poważna, wymagająca leczenia arytmia serca lub narastająca wcześniejsza ekspozycja na antracyklinę  $> 360 \text{ mg/m}^2$  doksorubicyny lub jej odpowiednik.

Należy oceniać LVEF przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Perjeta i co trzy cykle w trakcie leczenia, aby się upewnić, czy wartość LVEF mieści się w zakresie wartości prawidłowych danej instytucji. Jeśli wartość LVEF wynosi  $< 40\%$  lub mieści się w zakresie  $40\% - 45\%$  i wiąże się ze spadkiem o  $\geq 10\%$  poniżej wartości sprzed leczenia, produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab należy odstawić i powtórzyć ocenę LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeśli wartość LVEF nie ulegnie poprawie lub ulegnie dalszemu pogorszeniu, należy poważnie rozważyć zakończenie terapii produktem leczniczym Perjeta i trastuzumabem, chyba że korzyści dla danego pacjenta przewyższają ryzyko.

- Reakcje na wlew

Stosowanie produktu leczniczego Perjeta wiązało się z występowaniem reakcji związanymi z wlewem. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w trakcie pierwszego wlewu i przez 60 minut po pierwszym wlewie oraz w trakcie kolejnych wlewów i przez 30-60 minut po kolejnych wlewach produktu leczniczego Perjeta. (...) Należy rozważyć trwałe zaprzestanie podawania produktu leczniczego Perjeta u pacjentów z ciężkimi reakcjami związanymi z wlewem. (...)

- Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja

Pacjenci powinni być dokładnie obserwowani pod kątem reakcji nadwrażliwości. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję, obserwowano w badaniach klinicznych z produktem Perjeta (...). Stosowanie leku Perjeta musi zostać na stałe przerwane w przypadku reakcji nadwrażliwości NCI-CTCAE w stopniu 4 (anafilaksji), skurczu oskrzeli lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Perjeta jest przeciwwskazana u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na pertuzumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

- Gorączka neutropeniczna

U pacjentów leczonych produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, trastuzumab i docetaksel, zwłaszcza podczas pierwszych 3 cykli leczenia. Biorąc pod uwagę zbliżoną najmniejszą liczbę neutrofilów u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Perjeta i pacjentów przyjmujących placebo, większa częstość występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów leczonych produktem Perjeta może być związana z większą częstością występowania zmian zapalnych błony śluzowej i biegunki u tych pacjentów. Należy rozważyć objawowe leczenie zapalenia błony śluzowej i biegunki. W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA nie zgłaszano przypadków gorączki neutropenicznej po przerwaniu terapii docetakselem.

### 4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna przedstawiona przez wnioskodawcę potwierdza wyniki analizy klinicznej ocenianej przez Agencję w 2013 roku (Raport AOTM-DS-4351-8/2013 z 9.12.2013 r.). Przy obecnej ocenie uwzględnione zostały dodatkowo wyniki z analizy końcowej badania CLEOPATRA (mediana okresu obserwacji 50 m-cy), w których osiągnięto medianę przeżycia całkowitego u pacjentów przyjmujących pertuzumab (wyniki te nie były znane przy poprzedniej ocenie).

Dostępne dowody naukowe to wysokiej jakości randomizowane podwójnie zaślepienie badanie III fazy CLEOPATRA, obejmujące łącznie 808 pacjentów. W badaniu tym wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść pertuzumabu w przeżyciu całkowitym pacjentów oraz w jakości życia ocenianej wg BCS - podskali TOI-PFB dla raka piersi (wg samej skali TOI-PFB nie wykazano istotnych statystycznie różnic). Ryzyko zgonu było porównywalne w poszczególnych okresach obserwacji i wynosiło HR=0,64, HR=0,66, HR=0,68 odpowiednio dla 19,3 m-ca, 30 m-cy i 50 m-cy (różnice istotne statystycznie). U pacjentów przyjmujących pertuzumab osiągnięto medianę przeżycia dopiero dla najdłuższego okresu obserwacji, tj. 50 m-cy, która wyniosła 56,5 m-ca w porównaniu z 40,8 m-ca dla komparatora. Eksperti podkreślają powyższy fakt wydłużenia przeżycia całkowitego.

Stosowanie pertuzumabu wiązało się jednak ze statystycznie istotnym wyższym odsetkiem pacjentów, u których wystąpiły działania/zdarzenia niepożądane: biegunka, wysypka, zapalenie błon śluzowych, ból głowy, zaparcia, infekcje górnych dróg oddechowych, świąd, gorączka neutropeniczna, suchość skóry, skurcze mięśni, objawy skórne lub tkanki podskórnej wymagające leczenia farmakologicznego, powtórzone epizody działań niepożądanych związanych ze skórą lub tkanką podskórną.

Zaobserwowano również statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane ogółem: 36% vs 29% w medianie okresu obserwacji 30 m-cy. W przypadku działań niepożądanych o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia wyniki na niekorzyść pertuzumabu zaobserwowano dla: gorączki neutropenicznej i biegunki. Względem pacjentów leczonych za pomocą TRAS+DOC, w grupie PERT+TRAS+DOC nie odnotowano większej częstości kardiologicznych działań niepożądanych, ale wymaga to dodatkowej oceny.

Ograniczeniem wnioskowania o skuteczności bezpieczeństwa terapii PERT jest to, że dostępne są jedynie dane pochodzące z próby klinicznej przeprowadzonej w kontrolowanych warunkach, natomiast brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pertuzumabu stosowanego w praktyce klinicznej.

Niepewność związaną z bezpieczeństwem terapii podkreśla też rekomendacja *Prescrire 2013*, w której wskazano, iż całkowity stosunek korzyści do ryzyka nie jest na tyle jednoznaczny, aby lek mógł być stosowany poza badaniami klinicznymi. Należy jednak zwrócić uwagę, że rekomendacja powstała przed opublikowaniem końcowych wyników badania CLEOPATRA.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych pertuzumabu (produkt leczniczy Perjeta) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”. [str. 21 AE wnioskodawcy]

##### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

- interwencja - schemat PERT+TRAS+DOC

tj: pertuzumab (PERT, dawka początkowa 840 mg, następnie 420 mg co 3 tygodnie) w skojarzeniu z trastuzumabem (TRAS, dawka początkowa 8 mg/kg masy ciała, następnie 6 mg/kg m.c. co 3 tygodnie) i docetakselem (DOC, 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 3 tygodnie);

- komparator - schemat TRAS+DOC

Dawkowanie trastuzumabu i docetaksel przyjęto identyczne jak w ramieniu interwencji

##### Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ+pacjent), ale ze względu na zerowe koszty świadczeniobiorcy, wyniki obu powyższych perspektyw przedstawiono wspólnie.

Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy społecznej, w której uwzględniono zwiększenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa, które wynika z wydłużenia przeżycia całkowitego chorych.

##### Horyzont czasowy

20-letni, który w zaawansowanej postaci raka piersi odpowiada horyzontowi dożywotniemu.

##### Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

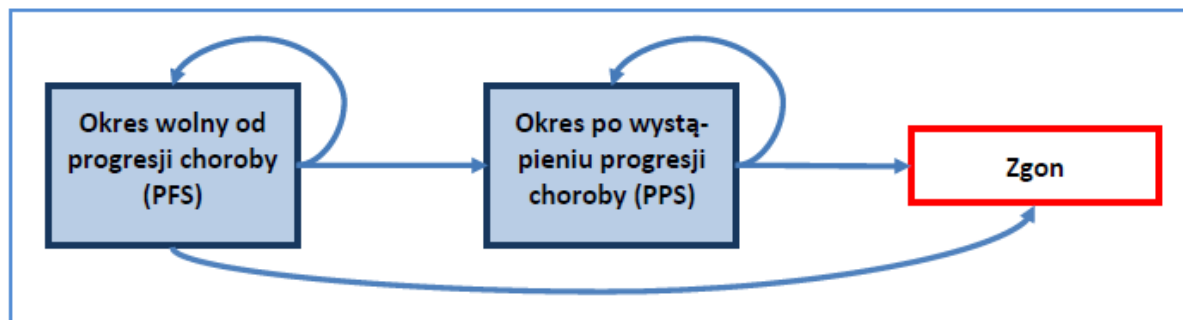
##### Model

Wykorzystano model farmakoekonomiczny skonstruowano w programie TreeAge Pro 2012, w którym zdefiniowano trzy stany zdrowotne:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): od rozpoczęcia terapii do progresji choroby (lub zgonu – jeśli nastąpił przed progresją);
- okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS): od wystąpienia progresji choroby do zgonu. Stan ten podzielono dodatkowo na podstany: leczenia drugiej linii (TRAS+DOC) oraz leczenia paliatywnego (CTH 3. linii)
- zgon, stan terminalny.



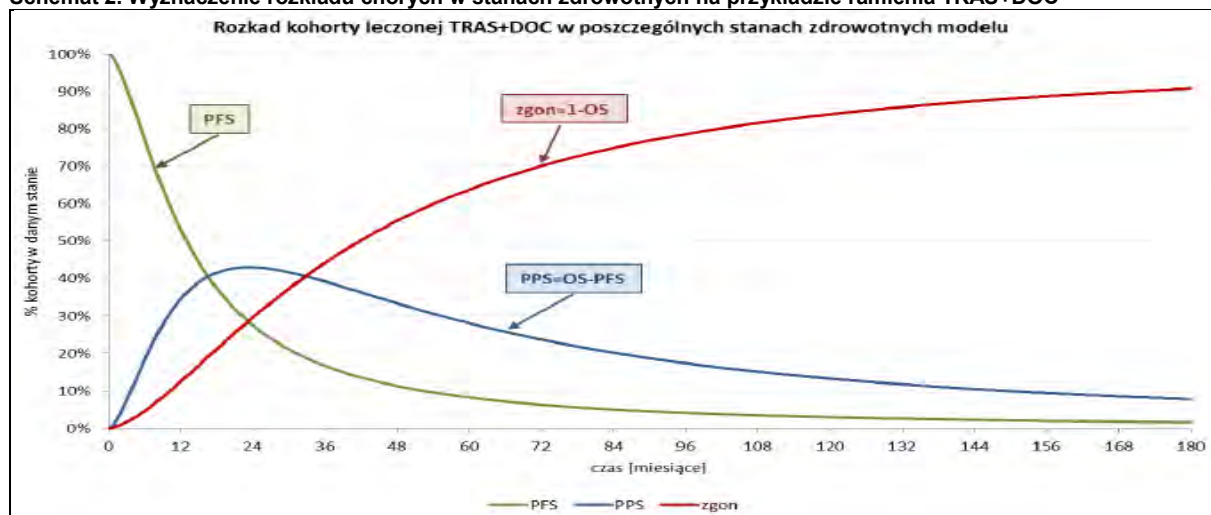
Schemat 1. Schemat modelu wnioskodawcy



Stanem początkowym modelu jest okres wolny od progresji. Rozkład modelowanej kohorty pacjentów w poszczególnych stanach zdrowotnych określano w kolejnych cyklach w oparciu o przebieg krzywych PFS i OS:

- odsetek kohorty przebywający w stanie PFS odpowiada wartości krzywej PFS w danym cyklu,
- odsetek kohorty znajdującą się w stanie „zgon” obliczano jako dopełnienie do jedności wartości krzywej OS w danym cyklu,
- odsetek kohorty w stanie PPS była wynikiem różnicy między odsetkami chorych w stanach OS i PFS

Schemat 2. Wyznaczenie rozkładu chorych w stanach zdrowotnych na przykładzie ramienia TRAS+DOC



Oczekiwany czas przebywania chorego w stanach przed i po progresji jest równy kolejno polu pod krzywą przeżycia całkowitego ( $AUC_{OS}$ ) oraz różnicy pól pod krzywymi OS i PFS ( $AUC_{PPS} = AUC_{OS} - AUC_{PFS}$ ). Długość cyklu w modelu wynosi 21 dni. Zastosowano korektę połowy cyklu.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

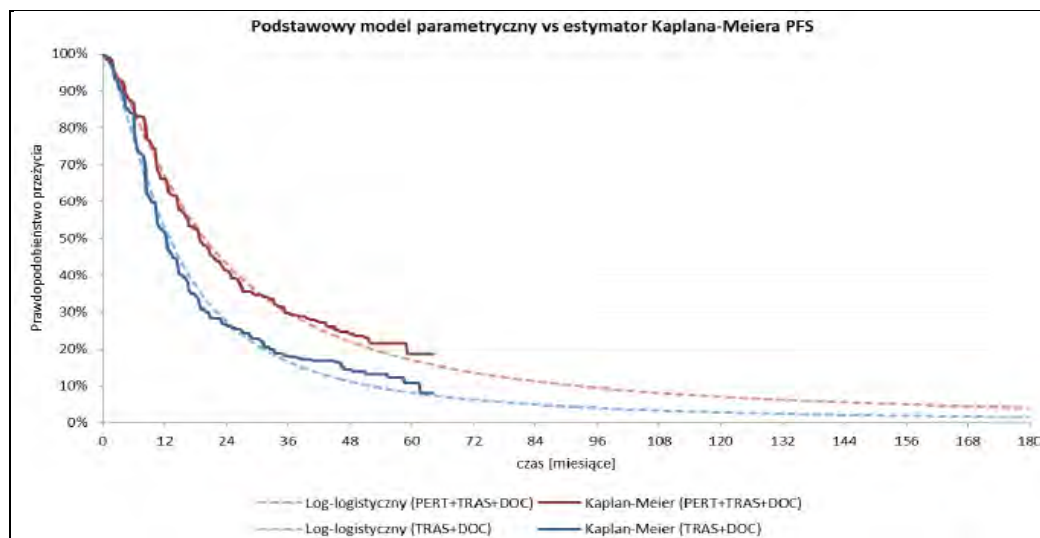
#### Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące charakterystyki pacjentów (wiek 53,5 lat, powierzchnia ciała 1,686 m<sup>2</sup>, masa 66,6 kg) oraz efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji pochodzą z badania CLEOPATRA.

**Komentarz analityka AOTMiT:** przyjęte wartości masy i powierzchni ciała pacjenta są nieznacznie niższe niż przyjmowane w innych raportach dotyczących raka piersi ocenianych przez Agencję, co może wynikać z faktu, że w badaniu CLEOPATRA stosunkowo duży odsetek stanowili pacjenci rasy azjatyckiej, którzy charakteryzują się mniejszą średnią masą.

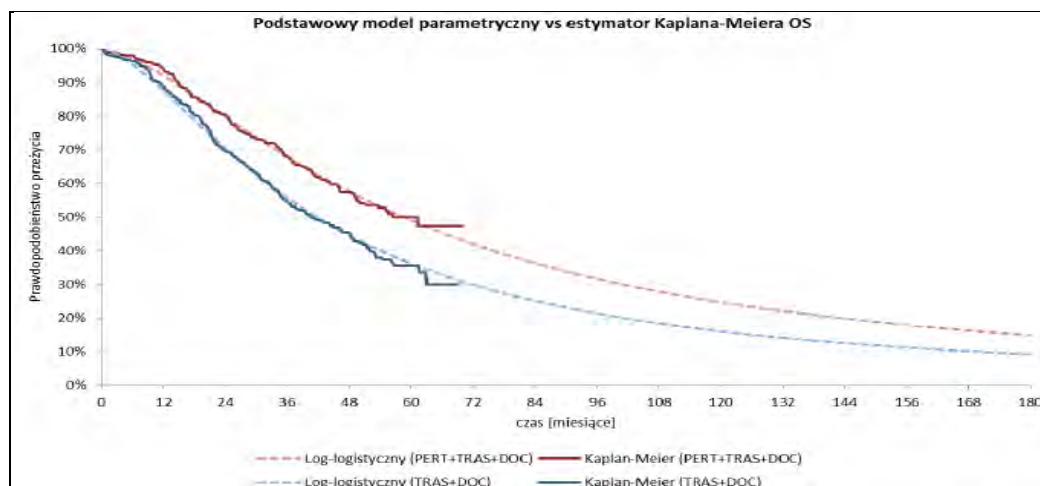
W analizie wykorzystano dane z badania CLEOPATRA z datą odcięcia danych 11.02.2014 r. Głównym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolnego od progresji. Ekstrapolowanie PFS poza horyzont czasowy badania przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do danych z badania CLEOPATRA. Dopasowanie krzywych przeprowadzono niezależnie dla porównywanych ramion leczenia. Krzywe log-logistyczne uznano jako modele najlepiej dopasowane do danych dla obu ramion leczenia w analizie podstawowej.

Schemat 3. Modele log-logistyczne PFS przyjęte w analizie podstawowej



Czas przeżycia całkowitego stanowił jeden z dodatkowych punktów końcowych. Podobnie jak w przypadku PFS, w celu ekstrapolowania poza horyzont badania danych dotyczących OS wykorzystano funkcje log-logistyczne – zarówno dla interwencji jak i dla komparatora.

Schemat 4. Modele log-logistyczne OS przyjęte w analizie podstawowej



Szczegółowy opis wyboru odpowiednich krzywych przedstawiono w rozdziale 1.3.9 AE wnioskodawcy (str. 34-44).

### Uwzględnione koszty

- Koszty interwencji (pertuzumab, trastuzumab, docetaksel);

Koszty docetakselu w wariantcie bez RSS obliczono na podstawie katalogu chemioterapii (MZ 23/04.2015), a w wariantcie uwzględniającym RSS na podstawie komunikatów DGL (styczeń-luty 2015). Ceny jednostkowe leków przedstawiono poniżej.

Tabela 18. Koszt leków w schematach PERT+TRAS+DOC oraz TRAS+DOC.

Wariant	Cena brutto / opakowanie	Koszt jednostkowy brutto
<b>Wariant bez RSS dla Perjeta</b>		
pertuzumab		

Wariant	Cena brutto / opakowanie	Koszt jednostkowy brutto
trastuzumab	2 812,32 zł	18,75 zł/mg
docetaksel	nd	7,31 zł/mg
<b>Wariant z zaproponowanym RSS dla Perjeta</b>		
pertuzumab		
trastuzumab		
docetaksel	nd	1,46 zł/mg**

\*\*różnica w koszcie docetakselu w wariantcie z i bez RSS wynika z oparcia się na innych źródłach: w wariantcie z RSS na komunikatach DGL, a w wariantcie bez RSS na obwieszczeniu dot. leków refundowanych

Uwzględniając dawkowanie leków oraz charakterystykę pacjentów (przedstawione w AWA rozdział 5.1.1) obliczono koszty leku na cykl.

**Tabela 19. Koszty cykli leczenia**

Cykl	z RSS	bez RSS
<b>Interwencja (PERT+TRAS+DOC)</b>		
<b>Komparator (TRAS+DOC)</b>		

różnice wskazanych wartości wynikają z przyjętego w analizie wnioskodawcy podejścia analitycznego, w którym w inny sposób oblicza się koszty docetakselu i trastuzumabu w wariantcie z RSS i bez RSS (bez RSS: na podstawie obwieszczenia MZ; z RSS: na podstawie komunikatów DGL oraz uwzględniając rzeczywisty koszt RSS trastuzumabu – uwzględniający obowiązujący obecnie RSS).

Zgodnie z modelem leczenia pertuzumabem i trastuzumabem prowadzenie jest do progresji lub nieakceptowanej toksyczności. Podobnie jak OS i PFS czas leczenia modelowano dopasowując krzywą log-logistyczną do danych z badania CLEOPATRA (szerzej opisano na str. 82 AE wnioskodawcy). Bazując na tym badaniu przyjęto, że docetaksel przyjmowany jest do 8 cyklu leczenia.

- Koszt podania interwencji;

Podanie rozpatrywanych leków może realizowane w ramach różnych świadczeń, zarówno ambulatoryjnych jak i szpitalnych. Na podstawie badania *Koziarkiewicz 2013*, w którym analizowano świadczenia NFZ wykonane w grupie 2 385 pacjentów z rakiem piersi obliczono średni koszt świadczenia związany z podaniem trastuzumabu, równy 440,48 zł, który naliczany jest w każdym cyklu, w którym otrzymano daną interwencję.

- Koszt monitorowania leczenia i diagnostyki;

Koszt monitorowania leczenia i diagnostyki proponowanego programu przyjęto jako równy kosztowi świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka piersi” [NFZ 21/2015/DGL], tj. 2 652 zł rocznie (152,48 zł/cykl), co z uwagi na zbliżony zakres badań nie wzbudziło zastrzeżeń analityków Agencji.

- Koszt leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia;

Uwzględniono działania niepożądane  $\geq 3$  stopnia, dla których zaobserwowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania między grupą badaną i kontrolną, tj. gorączkę neutropeniczną i biegunkę/wymioty. W celu określenia średniego kosztu działań niepożądanych uwzględniono częstości występowania tych zdarzeń. Średni łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi 461,68 zł (PERT+TRAS+DOC) oraz 255,51 zł (TRAS+DOC). Koszty te naliczono w modelu jednokrotnie, gdyż obejmują one leczenie działań niepożądanych występujących w całym okresie leczenia.

- Koszt po wystąpieniu progresji choroby (2. i 3. linia leczenia)



Przyjęto, że drugą linią leczenia będzie lapatynib + kapecytabina, przyjmowany od momentu progresji. Ponadto uwzględniono koszty trzeciej linii z zastosowaniem standardowej chemioterapii, naliczane od zakończenia terapii drugiej linii do zgonu. Koszty jednego cyklu drugiej linii leczenia oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ 23/04/2015 oraz komunikatów DGL 25/05/2015 w wysokości 7 677,28 zł (bez RSS) i 7 319,12 zł (z RSS). Na podstawie danych z bazy NFZ [Koziarkiewicz 2013] obliczono, że średni koszt cyklu 3. linii leczenia wynosi 740,31 zł (z RSS) oraz 795,66 zł (bez RSS).

- Koszty pośrednie – uwzględnione z perspektywy społecznej

Spośród kosztów pośrednich uwzględniono jedynie koszt utraconej produktywności związany z przedwczesną śmiercią pacjentów na skutek choroby. Biorąc pod uwagę wartość PKB (GUS 2014), strukturę wiekową oraz wskaźniki zatrudnienia obliczono, że koszt utraconej produktywności wynosi 2 170,24 zł na cykl (3 tygodnie).

### Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności w modelu przyjęto na podstawie publikacji *Lloyd 2006*, która była jedną z 37 publikacji odnalezionych w wyniku systematycznego wyszukiwania użyteczności. W modelu uwzględniono wyniki dane pochodzące z publikacji *Lloyd 2006*, m.in. dlatego, że stany zdrowotne odpowiadały stanom w modelu, uwzględnione zostały redukcje użyteczności z powodu najważniejszych działań niepożądanych oraz stanowiły one wartości pośrednie w porównaniu do alternatywnych źródeł – wszystkie przyczyny uwzględnienia tej publikacji wskazano w analizie wnioskodawcy na str. 67-68.

W analizie podstawowej gorączka neutropeniczna była jedynym uwzględnionym działaniem niepożądanym, które powodowało spadek wartości użyteczności. Spadki użyteczności związane z biegunką i wymiotami „z uwagi na krótkotrwałość ich występowania” testowano jedynie w analizie wrażliwości. Wartości użyteczności dla stanów odpowiedź na leczenie / choroba stabilna / progresja choroby (tj. 0,832 / 0,768 / 0,535 dla interwencji oraz 0,838 / 0,775 / 0,535 dla komparatora) zostały zważone udziałami poszczególnych stanów w danym ramieniu, tj. 81,3% / 14,8% / 3,8% dla interwencji oraz 70,4% / 21,1% / 8,5% dla komparatora. Ostatecznie do analizy podstawowej przyjęto wartości 0,811 dla stanu PFS w ramieniu interwencji, 0,799 dla PFS w ramieniu komparatora oraz 0,535 dla stanu progresja w obu ramionach. Zastrzeżenia analityków Agencji dotyczące oszacowania wartości użyteczności przedstawiono w rozdziale 5.3.2 AWA.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ*		Perspektywa społeczna	
	PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC	PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC
<b>Wariant z RSS</b>				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				
<b>Wariant bez RSS</b>				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	595 741		555 013	

\*tożsama z perspektywą wspólną

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu PERT+TRAS+DOC w miejsce schematu TRAS+DOC jest droższe i bardziej skuteczne. Biorąc pod uwagę zaproponowany RSS oszacowany ICUR dla porównania PERT+TRAS+DOC vs TRAS+DOC wyniósł [redacted] z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną) oraz [redacted] z perspektywy społecznej. Obie wartości znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (125 955 zł/QALY). W przypadku nieuwzględnienia RSS wartość ICUR dla rozpatrywanego porównania to 595 741 zł/QALY z perspektywy NFZ oraz 555 013 zł/QALY z perspektywy społecznej. Wyniki analizy nieuwzględniające RSS znacznie przewyższają ustawowy próg opłacalności

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej (wariant z RSS) oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 10 819,95 zł (z perspektywy NFZ/wspólnej) lub 12 864,31 zł (z perspektywy społecznej). Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto. Dla wariantu nieuwzględniającego RSS obliczona cena progowa cena zbytu netto wynosi 383,50 zł (z perspektywy NFZ/wspólnej) lub 1 234,54 zł (z perspektywy społecznej). Oszacowane wartości są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto [redacted]

W związku z faktem, iż analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera RCT dowodzące wyższości ocenianego leku nad refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 pkt 3 ustawy o refundacji**. Analiza progowa została wykonana zgodnie z zapisami art. 12 pkt 13 Ustawy o refundacji.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości. Wyniki wariantów analizy wrażliwości uwzględniających zaproponowany RSS, które spowodowały zmianę wnioskowania o użyteczności kosztowej (tzn. wskazały na ICUR wyższy niż obecny próg opłacalności, który obecnie wynosi 125 955 zł/QALY) ocenianej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21. Kluczowe wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy – perspektywa NFZ, wariant z RSS**

Wariant analizy wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Procentowa zmiana ICUR względem analizy podstawowej [%]
TTOT* – model Weibulla	[redacted]	+26%
TTOT* – model gamma	[redacted]	+23%
TTOT* – KM + ekstrapolacja parametryczna	[redacted]	+13%
Minimalne użyteczności w stanie PFS	[redacted]	+16%
Horyzont 15 lat	[redacted]	+14%

\*czas do zakończenia leczenia (ang. time-to-off treatment)

Brak efektywności kosztowej pertuzumabu w ocenianym skojarzeniu wskazały wyniki pięciu z 25 testowanych wariantów analizy wrażliwości, z czego trzy dotyczyły modelowania czasu trwania leczenia. Żaden z wariantów analizy wrażliwości przedstawiony z perspektywy społecznej nie zmienił wnioskowania o efektywności kosztowej schematu PERT+TRAS+DOC, tzn. wszystkie wskazały na ICUR poniżej ustawowego progu opłacalności. Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości zostały przedstawione w rozdziale 1.6.2.1 AE wnioskodawcy.

Przy braku uwzględnienia RSS wszystkie (25) warianty wskazały na brak efektywności kosztowej pertuzumabu – zarówno z perspektywy NFZ/wspólnej jak i z perspektywy społecznej. Zostały przedstawione w rozdziale 1.6.2.2 AE wnioskodawcy.

<sup>1</sup> 125 955 zł/QALY

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK*	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE/?	W AKL nie wykazano skuteczności ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora w zakresie wpływu na jakość życia, a wykorzystanie różnych wartości użyteczności wskazuje na tę różnicę.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (20-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK/?	Przeegląd wykonano prawidłowo, ale w analizie uwzględniono tylko jedną z 37 odnalezionych publikacji.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	Przedstawiono uzasadnienie, aczkolwiek zidentyfikowano ograniczenia przyjętego zestawu użyteczności, które opisano w rozdziale 5.3.2.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

\* Wątpliwości związane z przyjętymi założeniami analizy z perspektywy społecznej, która została przedstawiona jako dodatkowy wariant analizy wnioskodawcy, przedstawiono w rozdziale 5.3.1.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ogólna konstrukcja modelu wydaje się być prawidłowa i analogiczna do innych modeli farmakoekonomicznych dotyczących zaawansowanego raka piersi (m.in. *Saenz Ariza 2014, Fleeman 2014*). Wybrana technika analityczna oraz przyjęta wartość horyzontu czasowego wydają się być zasadne.

Wątpliwości analityków Agencji wzbudza założenie, na którym bazuje wariant analizy rozpatrywany z perspektywy społecznej, zgodnie z którym pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi faktycznie będą dłużej pracować o tyle, o ile stosowanie leku Perjeta przedłuży ich życie. Zakładanie takiej samej produktywności pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi jak pacjentów zdrowych odbiegać od rzeczywistości i zawiązać oszacowane oszczędności związane ze stosowaniem pertuzumabu. Z tego powodu wyniki analizy z perspektywy społecznej należy traktować z dużą dozą ostrożności. Należy pamiętać, że wariant ten jest wariantem dodatkowym analizy, dlatego powyższa uwaga nie jest zastrzeżeniem do głównej analizy wnioskodawcy.

Pewne zastrzeżenia wzbudzają również założenia wariantu nieuwzględniającego RSS. Zdaniem analityków AOTMiT różnica pomiędzy wariantem z RSS i bez RSS powinna dotyczyć jedynie zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, a nie obecnie obowiązujących umów dotyczących dzielenia ryzyka (dla trastuzumabu oraz docetakeselu), jak to zostało potraktowane w analizie wnioskodawcy. Tym samym koszty generowane w ramieniu komparatora nie powinny zależeć od uwzględnienia RSS. Bardziej zasadne byłoby uwzględnienie w obu wariantach (tj. dodatkowo w wariantcie bez RSS) rzeczywistych kosztów trastuzumabu i docetakeselu, uwzględniających istniejący obecnie RSS - obliczonych na podstawie danych DGL NFZ oraz znanych wnioskodawcy umowach o podziale RSS. Z uwagi na fakt, że zastrzeżenie to dotyczy jedynie wariantu bez RSS, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie

Zwrócić należy również uwagę na fakt, że efektywność kosztowa w dużym stopniu zależy od przyjętego RSS,

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W ocenie wiarygodności wyników analizy wnioskodawcy kluczowe znaczenie ma wynik modelowania czasu leczenia porównywanymi terapiami, który w oczywisty sposób przekłada się na dodatkowy efekt kosztowy porównania. Jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazała, że każde z alternatywnych sposobów estymacji krzywej TTOT (Weibulla, gamma, KM + ekstrapolacja parametryczna) generowało wartość ICUR powyżej progu opłacalności kosztowej. W rozdziale 1.3.11.1.6. AE wnioskodawcy przedstawiono uzasadnienie przyjęcia rozkładu log-logistycznego bazujące na kryterium informacyjnym Akaike'go oraz spójności ze sposobem modelowania dla PFS. Należy jednak pamiętać, że różnice pomiędzy innymi sposobami modelowania nie są wielkie, a przy wyborze innego rodzaju ekstrapolacji nie zostałaby dowiedziona kosztowa użyteczność pertuzumabu.

Pewne wątpliwości wzbudza sposób oszacowana wartości efektu zdrowotnego (0,98), jest on znacznie wyższy niż efekt wskazany w innych publikacjach ekonomicznych (patrz rozdział 5.3.3 AWA). Nie jest pewne, czy wybrany sposób ekstrapolacji OS poza horyzont badania (krzywa log-logistyczna) jest najwłaściwszym rodzajem estymacji. Dane z cytowanego w AE wnioskodawcy monachijskiego rejestru pacjentów z nowotworami (Tumorregister München) wskazują, że modelowanie za pomocą funkcji log-logistycznej może zawyżać efekt zdrowotny interwencji. W rekomendacji *SMC 2014* w ocenie przedstawionego tam modelu wskazano, że bardziej właściwe byłoby wybranie krzywej gamma. Sugerowanie innego sposobu ekstrapolacji danych klinicznych poza horyzont badania może wynikać z faktu, że w wskazane w rozdziale 5.3.3 analizy ekonomiczne mogły bazować na nieidentycznych wynikach badania klinicznego (np. na danych częściowych), ale nie mając pełnego dostępu do analiz ocenianych w rekomendacjach trudno to jednoznacznie określić. W analizie wrażliwości testowano alternatywne rodzaje ekstrapolacji (gamma, Weibulla), które spowodowały wzrost ICUR odpowiednio o 4% i 9%, jednak nie spowodowały przekroczenia nowego progu opłacalności kosztowej (125 955 zł).

Zdaniem analityków Agencji nieprawidłowo zostały oszacowane użyteczności przypisane do stanu PFS w ramieniu interwencji (0,811) i komparatora (0,799), gdyż uwzględnienie w obliczeniach wartości użyteczności stanu PFS wartości stanu progresja nie było zasadne. Wg obliczeń analityków wartość użyteczności w stanie PFS powinna być wspólna dla obu ramion i wynosić 0,82. Ponadto, w AKL nie dowiedziono wyższości ocenianego leku nad komparatorem w zakresie wpływu na jakość życia. Jednakże przyjęte założenie prawdopodobnie w niewielki sposób zaniża ostateczny ICUR, na co wskazują wyniki wariantów analizy wrażliwości, w których testowano tę samą wartość użyteczności dla stanu PFS w ramieniu interwencji i komparatora, w których odnotowano wzrost ICUR od 1% do 16%. Wyniki analizy nieuwzględniające wpływu na jakość życia (wynik ICER zamiast ICUR) przedstawiono w rozdziale 5.3.4.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, która nie wykazała nieprawidłowości w konstrukcji modelu. W rozdziale 3.6 AE wnioskodawcy załączono raport z przeprowadzonej walidacji. Zakres przeprowadzonej walidacji uznano za wystarczający.

Wykonując walidację zewnętrzną porównano wyniki modelowania OS i PFS z estymatorem Kaplana-Meiera w badaniu CLEOPATRA. Ocenę długookresowych projekcji modelu (poza horyzont badania) przeprowadzono poprzez zestawienie odsetków 10- i 15-letnich OS uzyskanych w modelu z przeżyciami pacjentów (n=2 435) pochodzącymi z zewnętrznego rejestru *Tumorregister München*. Z uwagi na fakt, że wyniki te nie obejmowały chorych leczonych pertuzumabem, odniesiono je do przeżycia w ramieniu komparatora. Przeprowadzone porównania wskazują na akceptowalną projekcję przeżycia w modelu. Z uwagi na możliwe przeszacowanie przez wykorzystaną w modelu wnioskodawcy krzywą (log-logistyczną) odsetków przeżyć poza horyzont badania, w analizie wrażliwości przetestowano warianty z użyciem modeli przeżycia całkowitego o szybszym tempie wygasania (gamma, Weibulla), które wskazały na większą o kilka procent (4-9% w wariancie z RSS) wartość ICUR.

Jako walidację konwergencji potraktowano zestawienie wyników analiz odnalezionych w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych oraz komentarz zawarty w dyskusji (rozdział 1.7 AE wnioskodawcy).

Zdaniem analityków Agencji zasadne byłoby szersze odniesienie się do wyników efektywności kosztowej odnalezionych w innych analizach ekonomicznych oraz raportach instytucji oceniających analizy ekonomiczne dla pertuzumabu (SMC 2014, PBAC 2013, NCPE 2013). Zestawienie wyników pochodzących z różnych źródeł przedstawia tabela poniżej. Interpretując poniższe wyniki należy mieć na uwadze, że ze względu na prawdopodobnie różne warunki leczenia pomiędzy Polską w wymienionych poniżej krajami, wyników tych nie można wprost przełożyć na warunki polskie.

**Tabela 23. Porównanie wyników kosztowej efektywności innych analiz.**

Analiza	Różnica Koszów	Różnica QALY	ICUR
Analiza wnioskodawcy	bez RSS: 584 676 zł z RSS: [redacted]	[redacted]	bez RSS: 595 741 zł/QALY z RSS: [redacted]
<i>Saenz Ariza 2014 (Kolumbia)</i>	143 529 \$ ≈ 572 680 zł	0,58	249 582 \$/QALY ≈ 987 380 zł/QALY
<i>Lamond 2014 (Kanada)</i>	bd	bd	262 263–303 726 \$/QALY ≈ 765 807 – 886 880 zł/QALY
<i>SMC 2014 (Szkocja)</i>	104 866 £ ≈ 625 001 zł	0,83	125 815 £/QALY ≈ 750 031 zł/QALY
<i>PBAC 2013 (Australia)</i>	bd	bd	45 000 – 75 000 \$/QALY ≈ 128 700 – 214 500 zł/QALY
<i>NCPE 2013 (Irlandia)</i>	bd	bd	203 028 – 206 720 €/QALY ≈ 811 141 – 909 568 zł/QALY

\*średnie kursy NBP z dnia 8.12.2015: 3,99 zł za dolara amerykańskiego; 2,92 za dolara kanadyjskiego; 2,86 za dolara australijskiego; 5,96 zł za funta oraz 4,34 zł za euro.

Obliczona w analizie wnioskodawcy wartość dodatkowego efektu zdrowotnego ([redacted]) jest najwyższa spośród wyżej wymienionych. Może to, przynajmniej częściowo, wynikać z faktu, że wskazane w tabeli wyniki pochodzące z innych analiz mogą bazować na wcześniejszych wynikach danych przeżycia pochodzących z analizy *interim*, na co wskazują daty tych publikacji. Różnica kosztów jest zbliżona do obliczonej w analizie wnioskodawcy, w wariancie bez RSS. Każda z porównywanych analiz wskazuje na wartość ICUR znacznie przekraczającą polski próg opłacalności kosztowej (125 955 zł/QALY) co może wynikać m.in. z braku uwzględnienia RSS porównywanych analizach oraz niższej wartości obliczonego QALY.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przy wątpliwościach dotyczących oszacowania QALY zasadne jest wskazanie wyników zdrowotnych dla lat życia (LY), co zostało przedstawione w analizie wnioskodawcy. Czas przeżycia w ramieniu PERT+TRAS+DOC to [redacted], a w ramieniu komparatora [redacted], co daje inkrementalny efekt zdrowotny [redacted] oraz wartość ICER w wysokości [redacted] z RSS, natomiast bez RSS 490 089 zł/LYG. Wyniki te jednakże potwierdzają kosztową efektywność leku w wariancie z RSS.

#### 5.4. Komentarz Agencji

Przedłożona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna bazuje na dobrej jakości badaniu klinicznym CLEOPATRA (główna publikacja *Baselga 2012*; aktualizacja analizy przeżycia: *Swain 2013*, *Swain 2015*). Za pomocą wykonanego w programie TreeAgePro modelu porównano użyteczność kosztową schematów terapii PERT+TRAS+DOC vs. TRAS+DOC w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy wnioskodawcy uwzględniające zaproponowany RSS wskazują na efektywność kosztową stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem vs. schemat trastuzumab+docetaksel. Obliczona wartość ICUR ([redacted]) znajduje się nieznacznie poniżej aktualnego progu efektywności kosztowej (125 955 zł/QALY) i wzrasta powyżej tego progu w wariantach analizy wrażliwości, w której testowane są alternatywne sposoby modelowania czasu leczenia, jeden z alternatywnych zestawów użyteczności oraz krótszy horyzont czasowy. Żaden z wariantów bez RSS nie wskazuje na opłacalność stosowania pertuzumabu. Wynik obliczony z perspektywy społecznej wskazuje na efektywność kosztową, ale założenia wykorzystane w oszacowaniu kosztów z perspektywy społecznej budzą zastrzeżenia analityków Agencji.



Zidentyfikowane potencjalne ograniczenia dotyczą pobocznych wariantów analizy (sposób oszacowania kosztów w perspektywie społecznej, nieuwzględnienie rzeczywistych kosztów docetakselu i trastuzumabu w wariantcie bez RSS) lub mają znikomy wpływ na wyniki (np. oszacowana wartość użyteczności w stanie "brak progresji").

W zestawieniu z wynikami innych analiz ekonomicznych (opublikowanych lub ocenianych przez organizację oceniającą ich wiarygodność – opis w rozdziale 5.3.3 AWA) analiza wnioskodawcy wskazuje na najwyższy efekt zdrowotny (0,98 vs 0,83 *SMC 2014* lub vs. 0,58 *Saenz Ariza 2014*). W innych analizach podano jedynie wartość ICUR, ale jej znacznie większa wartość może również sugerować niższą wartość QALY. Różnice w obliczonej wartości efektu zdrowotnego może wynikać z bazowania na innym zestawie danych klinicznych, pochodzących z krótszego okresu obserwacji w badaniu CLEOPATRA.

Porównanie z wynikami złożonej uprzednio do oceny Agencji analizy ekonomicznej wnioskodawcy (MAHTA 2013) wskazuje na zbliżoną wartość dodatkowego efektu zdrowotnego (2013: [redacted] vs. 2015: [redacted]) oraz podobną inkrementalnego kosztu w wariantcie bez RSS (2013: [redacted]; 2015: [redacted]). Nieznaczne obniżenie wartości kosztów w obecnie ocenianej analizie może wynikać z obniżenia wnioskowanej ceny leku Perjeta. W wariantcie uwzględniającym RSS różnica dodatkowych kosztów jest większa (2013: [redacted]; 2015: [redacted]) czego powodem może być uwzględnienie w obecnie ocenianej analizie niższych cen trastuzumabu oraz docetakselu w wariantcie z RSS, które uwzględniają obecnie istniejące instrumenty dzielenia ryzyka dla tych leków.

Zdaniem analityków AOTMiT analiza ekonomiczna wnioskodawcy wydaje się być w dużym stopniu wiarygodna. Ograniczenia, które wskazano w rozdziałach 5.3.1 i 5.3.2 oraz porównanie z wynikami innych analiz ekonomicznych, które przedstawiono w rozdziale 5.3.3 wskazują, że wyniki (ICUR) te mogą być zaniżone w niewielkim stopniu.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

*Cel:*

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wnioskodawcy została wykonana w celu przedstawienia prognozy wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.

*Perspektywa:*

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ).

*Horyzont czasowy:*

Analizę przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2016-2019.

*Kluczowe założenia:*

W analizie dokonano porównania prognozowanych wydatków płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym oraz nowym.

Scenariusz istniejący: zakłada brak refundacji pertuzumabu. Pacjenci z populacji docelowej otrzymują leczenie wg schematów z obecnie refundowanego programu lekowego (trastuzumab, lapatynib) oraz katalogu chemioterapii w zależności od stanu zaawansowania choroby. Zidentyfikowane schematy w poszczególnych wskazaniach opisane zostały w tab. 4 AWB wnioskodawcy (str. 28-29).

Scenariusz nowy: zakłada refundację pertuzumabu na wnioskowanych warunkach tj. w ramach zaproponowanego programu lekowego z zastosowaniem pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem. Schemat pertuzumab+trastuzumab+docetaxel (PERT+TRAS+DOC) przejmuje część udziałów stosowanych dotychczas opcjonalnych schematów leczenia w populacji docelowej (tj. schematy z trastuzumabem, lapatynib+kapecytabina, standardowa chemioterapia). Prognozę udziałów rynkowych nowej terapii wykonano opierając się na danych z rynków europejskich (18 krajów), w których pertuzumab jest dostępny. Oszacowania wnioskodawcy zakładają udział rynkowy nowej terapii PERT+TRAS+DOC na poziomie 22,4% w pierwszym roku refundacji (2016) oraz odpowiednio: 43,7%, 52,8%, 58,7% w kolejnych latach (2017-2019).

*Analiza wrażliwości:*

Przedstawiono analizę scenariuszy skrajnych populacyjnych (sc. minimalny i sc. maksymalny) bazującą na alternatywnych oszacowaniach udziałów pertuzumabu w kolejnych latach. Wyniki każdego ze scenariuszy przedstawiono w dwóch wariantach: uwzględniającym RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

*Populacja:*

Oszacowanie populacji docelowej dla podstawowego wariantu analizy przeprowadzono na podstawie zestawionych parametrów epidemiologicznych, które zostały wymienione w tabeli 44 AWB wnioskodawcy (str. 81). Kalkulacji dokonano w oparciu o opublikowane badania epidemiologiczne i kliniczne (*Barron 2009, Bilous 2012, Costa 2010, Smith 2007*), wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów z dziedziny onkologii, raporty Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 1999-2012 oraz dane pochodzące od wnioskodawcy (struktura populacji osób leczonych w Centrum Onkologii), dane z NFZ oraz wytyczne *PTOK/PUO 2014*. W ramach



założonego horyzontu czasowego oszacowano trend zachorowalności na raka piersi od 2013 roku w Polsce, który wzrasta następująco: 18 665 nowych przypadków w roku 2016, 19 128 w roku 2017, 19 592 w roku 2018 oraz 20 056 w roku 2019.

#### Koszty:

W analizie wnioskodawcy przedstawione zostały kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszty leków (pertuzumab, trastuzumab, lapatinib, inhibitory aromatazy, substancje czynne stosowane w chemioterapii), koszty podania / przepisania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty leczenia działań niepożądanych 3. i 4. stopnia.

Oszacowania i kalkulacje oparto na informacjach zawartych w aktach prawnych (Ustawa refundacyjna, Zarządzenia NFZ:21/2015/DGL, 80/2014/DGL, obwieszczenie MZ 23/04/2015), komunikatach DGL (25/05/2015) oraz bazach danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Większość oszacowań kosztowych pokrywa się z oszacowaniami analizy ekonomicznej (rozdział 5.1.2 AWA). Szczegółowa analiza kosztów znajduje się w rozdziale 1.1.10 AWB wnioskodawcy.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	639	655	671	687
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	143	286	354	403

Wskazana w analizie wnioskodawcy liczebność populacji docelowej waha się od 639 do 687 pacjentów rocznie. Z uwagi na brak refundacji pertuzumabu w analizie przyjęto, że aktualnie żaden pacjent nie stosuje wnioskowanej technologii. W nowym scenariuszu założono, że liczebność populacji rozpoczynającej terapię PERT+TRAS+DOC wyniesie w założonym horyzoncie czasowym od 143 w roku 2016 do 403 osób w roku 2019.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Wariant bez RSS [zł]			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
<b>Scenariusz istniejący*</b>				
Koszty wnioskowanego leku**	■	■	■	■
Koszty pozostałe***	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	38 565 065	80 943 143	104 613 026	128 346 611
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku**	■	■	■	■
Koszty pozostałe***	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	57 846 427	138 562 170	204 482 856	275 540 215
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku*	■	■	■	■
Koszty pozostałe**	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	19 281 362	57 619 027	99 869 830	147 193 604
<b>Wariant z RSS</b>				
<b>Scenariusz istniejący*</b>				

Kategoria kosztów	Wariant bez RSS [zł]			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Koszty wnioskowanego leku**	■	■	■	■
Koszty pozostałe***	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku**	■	■	■	■
Koszty pozostałe***	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku**	■	■	■	■
Koszty pozostałe***	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

\* Wyniki scenariusza istniejącego w wariantcie z RSS i bez RSS dla kosztów pozostałych różnią się z powodu zastosowania przez wnioskodawcę innych założeń w odniesieniu do kosztów poszczególnych substancji (koszty jednostkowe bez RSS oszacowano na podstawie danych z obwieszczenia MZ, natomiast koszty jednostkowe leków w wariantcie z RSS obliczono na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji - komunikaty DGL).

\*\* Koszty wnioskowanego leku przyjęto jako koszt terapii skojarzonej pertuzumab + trastuzumab + docetaxel

\*\*\* Koszty pozostałe obejmują sumę kosztów terapii alternatywnych: lapatynib + kapecytabina, TRAS (bez antracyklin), antracykliny -> TRAS, standardowa CTH.

W podstawowym wariantcie AWB bez uwzględnienia RSS decyzja o refundacji produktu leczniczego Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaxelem wiąże się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o około 19,3 mln zł w I roku refundacji, 57,6 mln zł w II roku refundacji oraz odpowiednio 99,9 mln zł i 147,2 mln zł w roku III i IV. Wariant uwzględniający RSS zakłada wzrost o ■ w I roku refundacji oraz o ■ i ■ w latach kolejnych (II-IV). Wszystkie wyniki AWB zostały przedstawione z perspektywy NFZ.

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

Tabela 26. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	bd	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Zgodnie z ust. 1 art. 14 ustawy o refundacji lek dostępny jest dla świadczeniodawcy bezpłatnie - w ramach programu lekowego (Rozdział 3.1.2.1 AWA).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział: 3.1.2.3 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono analizę wariantów skrajnych – minimalny i maksymalny.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Oszacowana przez wnioskodawcę roczna liczebność populacji, w której można byłoby zastosować terapię z udziałem pertuzumabu wynosi 639 w roku 2016 oraz odpowiednio 655, 671, 687 w kolejnych latach horyzontu czasowego (2017-2019). Dane zebrane od ekspertów klinicznych zawarte w tabeli poniżej wskazują na liczbę od 300 do nawet 2 500 pacjentów.

Tabela 27. Liczebność populacji docelowej wg ekspertów klinicznych.

Ekspert Kliniczny	Oszacowana roczna liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana
[REDAKTOWANE]	300
[REDAKTOWANE]	200-300
[REDAKTOWANE]	700-720
[REDAKTOWANE]	500-1000
[REDAKTOWANE]	2000-2500

Przy wysokich kosztach leczenia pertuzumabem dla wyników AWB oszacowana liczebność pacjentów, którzy będą włączani do programu ma kluczowe znaczenie. Wydatki płatnika w dużym stopniu zależą od uwzględnionych w analizie wartości udziałów w rynku terapii PERT+TRAS+DOC w kolejnych latach. Przyjęty sposób obliczenia udziałów bazujący na danych sprzedażowych z innych krajów nie jest błędny, aczkolwiek należy mieć na uwadze, że niekoniecznie opowiadałby rzeczywistej sytuacji w Polsce. Udziały pertuzumabu w rynku leków w innych krajach są rozbieżne (np. po 9 miesiącach Czechy 70%, Hiszpania – 22%), a sytuacja w Polsce może odbiegać od uśrednionej wartości wskazanych przez wnioskodawcę innych krajów europejskich.

Wskazane przez ekspertów wartości również charakteryzują się dużą rozbieżnością (Tabela 101 AWB wnioskodawcy). Co więcej, sposób uwzględnienia tych danych wzbudza zastrzeżenia: przyjęto, że wskazane przez ekspertów udziały w rynku zostaną osiągnięte na koniec 4-letniego horyzontu czasowego (stosunkowo długiego jak na horyzont AWB) co wygenerowało niskie wydatki płatnika w pierwszych latach - uznano je za wariant minimalny. W przypadku krótszego, np. 2-letniego horyzontu czasowego wysokie oszacowania mogłyby wskazać, że kilkudziesięciomilionowe wydatki zostałyby osiągnięte już w pierwszych dwóch latach od wprowadzenia refundacji. W ocenie wiarygodności wyników AWB wnioskodawcy należy przede wszystkim uwzględnić niepewność oszacowań oraz fakt, że nawet niewielka zmiana założeń dotyczących prognozowanych udziałów leków w rynku, może spowodować znacznie większe wydatki płatnika.

Pewne zastrzeżenie wzbudza również sposób obliczania kosztów leków w scenariuszu istniejącym w wariancie bez RSS, które różnią się od kosztów scenariusza istniejącego w wariancie z RSS. Wynika to z nieuwzględnienia rzeczywistych kosztów, oszacowanych m.in. na podstawie komunikatów DGL, w których

wartości refundacji leków zawierają w sobie prawdopodobny RSS. Zdaniem analityków AOTMiT różnica pomiędzy wariantami z/bez RSS powinna dotyczyć jedynie zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS dla ocenianego leku, a nie również RSS-ów dla pozostałych leków.

Porównanie wyników BIA wnioskodawcy z wynikami analizy BIA dołączonej do wniosku refundacyjnego dla leku Perjeta w 2013 r. [MAHTA 2013] jest trudne do przeprowadzenia ze względu na odmienne horyzonty czasowe (2015: 4 lata; 2013: 2 lata). Wyniki obecnej analizy wskazują na wyższe wydatki inkrementalne płatnika: 19 mln zł i 50 mln zł w pierwszych dwóch latach horyzontu czasowego vs ok. 22 mln zł i 28 mln zł w analizie MAHTA 2013. Różnice wynikają m.in. z odmiennego sposobu oszacowania dynamiki rynku (w wariacie podstawowym: dane sprzedażowe z innych krajów vs. opinie ekspertów) i jej uwzględnienie dla różnych horyzontów czasowych oraz innych wartości kosztów niektórych leków, m.in. pertuzumabu i trastuzumabu. Wyniki obecnie ocenianej analizy nie wydają się być mniej wiarygodne niż wyniki z analizy MAHTA 2013.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB wnioskodawcy została zaproponowana analiza wariantów skrajnych, w której uwzględniono zmianę prognozowanych udziałów pertuzumabu względem technologii alternatywnych. Wyniki inkrementalne dla scenariuszy: podstawowego, minimalnego i maksymalnego przedstawia poniższa tabela:

**Tabela 28. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – wydatki inkrementalne NFZ**

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
<b>Wariant uwzględniający RSS</b>				
Analiza podstawowa				
Scenariusz minimalny				
Scenariusz maksymalny				
<b>Wariant bez RSS</b>				
Analiza podstawowa	19 281 362	57 619 027	99 869 830	147 193 604
Scenariusz minimalny	17 028 021	51 009 892	88 576 533	130 726 685
Scenariusz maksymalny	24 492 480	69 031 689	116 109 146	168 337 648

Uwzględniając proponowany RSS, wariant minimalny analizy wnioskodawcy wskazuje na wzrost wydatków płatnika o wartość od [redacted] w 2016 r. do [redacted] w 2019 r. Prognozowany wzrost w wariacie maksymalnym wynosi od [redacted] w 2016 r. do [redacted] w roku 2019. Dla wariantów bez RSS dodatkowe wydatki NFZ wzrastają od 17,0 mln zł do 130 mln zł w scenariuszu minimalnym oraz od 24,5 mln zł do 168,3 mln zł w wariacie maksymalnym.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

## 6.4. Komentarz Agencji

Oszacowania przedstawione w analizie wpływu na budżet wskazują na znaczne dodatkowe wydatki płatnika, w przypadku decyzji o refundacji pertuzumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego, ze względu na dołączenie go do obecnej terapii trastuzumabem i docetakselem. Według przedstawionych oszacowań wnioskowana terapia zwiększy wydatki NFZ - od ok 19,3 mln zł w I roku do ok. 147,0 mln zł w IV roku refundacji (bez RSS). Oszczędności wynikające z uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka dla wnioskowanej terapii kształtują się w przedziale 1,75 mln zł - 65,2 mln (I-IV rok) co oznacza, że dodatkowe wydatki NFZ w wariacie uwzględniającym RSS wyniosą odpowiednio [redacted] w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Ogólna konstrukcja modelu i założenia analizy wydają się być prawidłowe. Największa niepewność dotyczy oszacowania przyszłych udziałów terapii opartej na pertuzumabie w rynku leków w rozważanej populacji docelowej. Wykorzystane dane charakteryzują się dużą rozbieżnością i nie ma pewności, czy sytuacji w Polsce odpowiadać będzie uśredniona wartość z danych europejskich. Dużym zróżnicowaniem charakteryzują się również wskazane przez ekspertów oszacowania w zakresie przyszłych udziałów pertuzumabu, a sposób ich wykorzystania w ABW budzi zastrzeżenia analityków Agencji. Dodatkowe wątpliwości odnoszą się do sposobu przeliczenia kosztów leków w scenariuszu istniejącym. Jednak z uwagi na fakt, że dotyczy on jedynie wariantu bez uwzględnienia RSS, nie ma istotnego wpływu na wnioski płynące z analizy.

Refundacja pertuzumabu spowoduje znaczny wzrost wydatków NFZ, który – zgodnie z założeniami stopniowego przejmowania udziałów – będzie największy w dalszych latach od wprowadzenia refundacji. Należy zdawać sobie sprawę, że z uwagi na wysoki koszt jednostkowy pertuzumabu nieznaczny wzrost liczby pacjentów włączonych do programu może wygenerować koszt znacznie wyższy od kosztu oszacowanego w AWB wnioskodawcy. Poza wyżej wymienionymi ograniczeniami i zastrzeżeniami, w ocenie analityków Agencji model nie zawiera innych, istotnych nieprawidłowości, które mogłyby istotnie wpłynąć na wiarygodność wyników.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązania polegające na:

- objęciu refundacją odpowiedników preparatów referencyjnych: etanercept (wybór leków uzasadniono bliskim upłynięciem terminu ochrony patentowej dla preparatów oryginalnych - Enbrel);
- działaniach prowadzących do wzrostu sprzedaży najtańszych refundowanych preparatów, w szczególności tych, których cena detaliczna za DDD jest niższa, niż preparatu będącego podstawą limitu w danej grupie limitowej.

Oszacowania analizy racjonalizacyjnej wykonano w 4-letnim horyzoncie czasowym, zgodnym z horyzontem założonym w obliczeniach AWB. Kalkulacje dotyczące prognozowanych wydatków płatnika, spowodowanych refundacją produktu leczniczego Perjeta oraz szacowanej wielkości uwolnionych środków wynikających z wprowadzenia rozwiązań racjonalizacyjnych przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 29. Bilans wydatków płatnika.**

Rok refundacji	Przyrost wydatków [zł]		Uwolnione środki [zł]	Bilans wydatków [zł]	
	z RSS	bez RSS	z RSS	z RSS	bez RSS
I okres rozliczeniowy: 2016/2017		76 900 389	- 226 434 723		- 149 534 333
II okres rozliczeniowy: 2018/2019		247 063 434	- 248 890 745		- 1 827 311

Źródło: AR wnioskodawcy s.15-16.

Obliczenia wnioskodawcy wskazują, że poprzez wdrożenie zaproponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, w wariantcie z RSS, możliwe jest uwolnienie środków finansowych w wysokości ponad 226 mln złotych w ciągu pierwszego okresu rozliczeniowego refundacji (2016-2017) oraz ponad 248 mln złotych w drugim okresie rozliczeniowym (2018-2019). Uwolnione środki przewyższają zaplanowane (w AWB wnioskodawcy) wydatki płatnika na refundację produktu leczniczego Perjeta, zarówno z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

W ocenie analityków Agencji przedstawione założenia oraz wyniki analizy racjonalizacyjnej nie budzą zastrzeżeń.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Dopuszczeni do oceny eksperci kliniczni i przedstawiciele organizacji pacjentów nie zgłosili uwag.

Zdaniem analityków Agencji należy rozważyć, czy wszystkie badania wymienione w akapicie „Badania przy kwalifikacji do leczenia” powinny być wykonywane w ramach programu, czy może przy części badań dopuszcza się przedstawienie wyników badań wcześniej wykonanych.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że w programie lekowym w kryteriach włączenia nie odniesiono się do obecności przerzutów do narządów trzewnych. Może mieć to znaczenie dla skuteczności leczenia, gdyż w badaniu CLEOPATRA w przypadku przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji analiza w podgrupach wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść pertuzumabu u pacjentów z przerzutami do narządów trzewnych, ale u pacjentów z przerzutami poza narządy trzewne nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania pertuzumabu we wskazaniu zaawansowany rak piersi przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3 grudnia 2015 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego pertuzumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 2 rekomendacje negatywne, a w jednej decyzja została odroczone.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dobrej jakości dowody naukowe i istotną korzyść kliniczną osiągniętą u pacjentów stosujących pertuzumab. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysokie koszty terapii oraz związane z tym braki efektywności kosztowej. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 30. Rekomendacje refundacyjne dla pertuzumabu (w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem).

Organizacja rok (kraj)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2014 (Szkocja)	leczenie dorosłych pacjentów z HER2-pozytywnym przerzutowym lub lokalnie nawracającym nieoperacyjnym rakiem piersi	<b>Rekomendacja negatywna</b> -brak wystarczająco dobrej analizy ekonomicznej -niewystarczające uzasadnienie relacji kosztów terapii do efektów zdrowotnych <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pertuzumab_Perjeta_Resubmission_FINAL_Oct_2014_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pertuzumab_Perjeta_Resubmission_FINAL_Oct_2014_for_website.pdf</a>
NCPE 2013 (Irlandia)	w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, przerzutowym lub lokalnie nawracającym, nieoperacyjnym rakiem piersi	<b>Rekomendacja negatywna</b> Brak efektywności kosztowej <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/08/Web-summary-pertuzumab2.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/08/Web-summary-pertuzumab2.pdf</a>
HAS 2013 (Francja)	u dorosłych pacjentów z HER2-pozytywnym przerzutowym lub lokalnie nawracającym, nieoperacyjnym rakiem piersi	<b>Rekomendacja pozytywna</b> - istotna korzyść kliniczna W rekomendacji nie odniesiono się do kosztów ani efektywności kosztowej. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/perjeta_ct12851.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/perjeta_ct12851.pdf</a>
G-BA 2013 Niemcy	u dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim przerzutowym lub lokalnie nawracającym, nieoperacyjnym rakiem piersi	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Dowiedzione znaczne dodatkowe korzyści u pacjentów z przerzutami trzewiowymi (w stosunku do trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z taksanami, tj. docetakselem lub paklitakselem). W przypadku pacjentów z innymi rodzajami przerzutów oraz pacjentów z HER2-dodatnim, lokalnie zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem piersi nie dowiedziono istnienia dodatkowej korzyści. <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1828/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1828/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_BAnz.pdf</a>
PBAC 2013 Australia	w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi	<b>Brak rekomendacji</b> Odroczenie rekomendacji do czasu ustalenia kosztowej efektywności komparatora <a href="http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/pertuzumab">http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/pertuzumab</a>
PTAC 2014 Nowa Zelandia	w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi	<b>Rekomendacja pozytywna</b> dobrej jakości dowody naukowe, chociaż bardzo wysoka cena, nieproporcjonalna do korzyści zdrowotnych <a href="https://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-catsop-subcommittee-minutes-2014-03.pdf">https://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-catsop-subcommittee-minutes-2014-03.pdf</a>

Dodatkowo zidentyfikowano komunikat prasowy opublikowany przez NICE w 2013 r. (<http://www.nice.org.uk/news/press-and-media/views-sought-on-draft-nice-guidance-that-says-breast-cancer-drug-is-not-value-for-money>), który zawiera wstępne zalecenie, by pertuzumab nie był rutynowo stosowany w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Powodem tego negatywnego stanowiska NICE jest wskazany przez wnioskodawcę brak efektywności kosztowej, wysoki koszt, który znacznie przewyższa alternatywne leczenie NHS oraz niewystarczająco mocne dowody naukowe (dane z badań klinicznych nie pozwalają przewidzieć o ile pertuzumab pozwala przedłużyć życie). Należy podkreślić, że ten wydany w 2013 r. komunikat bazuje na wstępnych zaleceniach NICE i nie jest ostateczną rekomendacją.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie zawarto
Belgia	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Zawarto, poufny, nieujawniony Roche Polska
Bułgaria	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie zawarto
Chorwacja	bd	Refundacja*	bd
Cypr	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie zawarto
Czechy	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie zawarto
Dania	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie zawarto
Estonia	0%	Brak refundacji	Nie zawarto
Finlandia	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Zawarto, poufny, nieujawniony Roche Polska
Francja	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie zawarto
Grecja	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie zawarto
Hiszpania	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie zawarto
Holandia	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie zawarto
Irlandia	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Zawarto, poufny, nieujawniony Roche Polska
Islandia	0%	Brak refundacji	Nie zawarto
Liechtenstein	0%	Brak refundacji	Nie zawarto
Litwa	0%	Brak refundacji	Nie zawarto
Luksemburg	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie zawarto
Łotwa	0%	Brak refundacji	Nie zawarto
Malta	0%	Brak refundacji	Nie zawarto
Niemcy	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie zawarto
Norwegia	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie zawarto
Portugalia	bd	Refundacja*	bd
Rumunia	0%	Brak refundacji	Nie zawarto
Słowacja	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Zawarto, poufny, nieujawniony Roche Polska
Słowenia	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie zawarto
Szwajcaria	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie zawarto
Szwecja	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Zawarto, poufny, nieujawniony Roche Polska
Węgry	0%	Brak refundacji	Nie zawarto
Wielka Brytania	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie zawarto
Włochy	100%	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie zawarto



\*Informacja o refundacji leku Perjeta w Chorwacji i Portugalii (bez wskazania szczegółów dotyczących warunków refundacji i RSS) została przekazana przez wnioskodawcę w odpowiedzi na pismo o niespełnieniu wymagań minimalnych.


Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Perjeta refundowany jest w 23 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w każdym z nich finansowanie odbywa się w ramach refundacji szpitalnej (poziom refundacji 100%), a w pięciu krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. W przypadku Chorwacji i Portugalii nie wskazano szczegółowych warunków refundacji. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

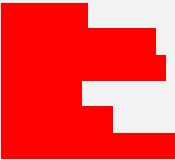
Tabela 32. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

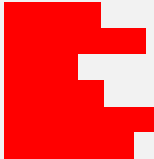
Ekspert	Argumenty odnośnie finansowania ze środków publicznych		
	za	przeciw	stanowisko własne
	<p>Duże badanie III fazy wykazało znamienne wydłużenie czasu przeżycia i czasu do progresji pod wpływem ocenianego leku w porównaniu do dotychczas stosowanego leczenia. Zastosowanie leku nie zwiększa toksyczności leczenia.</p>	<p><i>[nie przedstawiono argumentów – przyp. analityka]</i></p>	<p>Na podstawie kryteriów medycznych finansowanie leku ze środków publicznych jest uzasadnione, natomiast w przypadku ewentualnej decyzji refundacyjnej należy uwzględnić analizę farmakoekonomiczną.</p>
	<p>Preparat Perjeta (pertuzumab) jest monoklonalnym przeciwciałem, które hamuje dimeryzację receptora HER2 z innymi receptorami tej rodziny, co prowadzi do podwójnej blokady niekorzystnej dla klinicznego przebiegu choroby, nadmiernej aktywności receptora HER2.</p> <p>Ze względu na mechanizm działania pertuzumab jest skuteczny wyłącznie w grupie chorych, których guz charakteryzuje się nadekspresją/amplifikacją HER2. Ta cecha nowotworu stanowi czynnik predykcyjny dla leczenia pertuzumabem, co pozwala po pierwsze zidentyfikować grupę chorych, która odniesie korzyść z leczenia, a po drugie znacząco zawęzić populację leczonych pacjentów. Ostatnie wyniki opublikowanego w 2015 roku badania CLEOPATRA, obejmującego ponad 800 chorych na przerzutowego raka piersi z nadekspresją HER2 i wcześniej nie leczonych systemowo z powodu zaawansowanej choroby jednoznacznie wskazują na znamienne i dotychczas nie obserwowaną korzyść z dołączenia pertuzumabu do standardowego leczenia docetakselem z trastuzumabem. W badaniu wykazano bowiem, że dołączenie pertuzumabu pozwoliło na wydłużenie mediany czasu przeżycia o 16 miesięcy (56,5 vs 40,8 miesiąca, <math>p &lt; 0,001</math>), a mediany czasu wolnego od progresji o 6 miesięcy (18,7 vs 12,4 miesiąca). Względne ryzyko zgonu było mniejsze o 32% w grupie kobiet otrzymujących pertuzumab w porównaniu do kobiet otrzymujących trastuzumab i chemioterapię (<math>p=0,0002</math>). Na szczególną uwagę zasługuje również fakt, że Autorzy badania przywiązywali duże znaczenie do oceny jakości życia w trakcie leczenia, co u chorych leczonych z intencją paliatywną jest szczególnie ważne. Potwierdzono, że dołączenie pertuzumabu nie pogarsza jakości życia, a wręcz wydłuża czas do wystąpienia objawów związanych z nowotworem.</p>	<p>Uważam, że pertuzumab powinien być finansowany ze środków publicznych, nie potrafię wskazać żadnych argumentów przeciw.</p>	<p>Uważam, że w świetle wcześniej zaprezentowanych wyników, w sposób jednoznacznie wskazujących na ogromną korzyść, jaką odnoszą chore, przede wszystkim w odniesieniu do wydłużenia mediany czasu przeżycia o ponad rok, konieczne jest umożliwienie polskim pacjentkom korzystania ze skojarzonej terapii z pertuzumabem. Obecnie uważa się, że rak piersi staje się chorobą przewlekłą, chore nawet w zaawansowanym stadium nowotworu żyją dość długo ale podgrupa z nadekspresją HER2 dotychczas cechowała się najgorszym rokowaniem. Dołączenie pertuzumabu do obecnych standardów leczenia tej podgrupy pacjentek, mam nadzieję, pozwoli zrównać, albo chociaż znacząco poprawić ich szanse.</p> <p>Jednocześnie, chciałabym podkreślić, że populacja chorych kwalifikująca się do leczenia będzie w sposób naturalny ograniczona do kobiet z nadekspresją HER2, w I rzucie leczenia i w dobrym stanie ogólnym (PS0/1).</p> <p>Nie bez znaczenia jest również fakt, że większość towarzystw naukowych, w tym również Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej rekomenduje stosowanie pertuzumabu.</p>

Ekspert	Argumenty odnośnie finansowania ze środków publicznych		
	za	przeciw	stanowisko własne
	<p>Pertuzumab jest lekiem, który powinien być finansowany ze środków publicznych. Skuteczność pertuzumabu w leczeniu HER-2 pos, uogólnionego raka piersi wynika z unikalnego mechanizmu „podwójnej blokady”, która gwarantuje znacznie wyższą skuteczność terapii skojarzonej (pertuzumab, trastuzumab, docetaxel) w porównaniu z leczeniem złożonym tylko z trastuzumabu i docetakselu. Pertuzumab i trastuzumab działają w tym wypadku synergistycznie .</p> <p>Badaniem, które ewidentnie udowodniło skuteczność i bezpieczeństwo pertuzumabu jest trial CLEOPATRA, opublikowany w 2012. Było to badanie kliniczne III fazy, randomizowane i podwójnie zaślepienie. Wykazano w nim, że dodanie pertuzumabu do trastuzumabu w połączeniu z docetakselem (terapia standardowa) wydłużyło medianę czasu całkowitego przeżycia o 15.7 miesiąca (HR=0.68, p&lt;0.001). Natomiast mediana czasu wolnego od progresji choroby wzrosła o 6.1 miesiąca (HR=0.62, p&lt;0.001). Tak wyraźne wydłużenie mediany przeżycia całkowitego jest unikalnym wynikiem we współczesnej onkologii, szczególnie w leczeniu guzów litych o tak niekorzystnym rokowaniu jak w rozsiały, HER2 – pos rak piersi.</p> <p>Należy także podkreślić, że dodanie pertuzumabu do terapii standardowej nie wiązało się z istotnym pogorszeniem jakości życia leczonych, co jest niezwykle ważnym elementem przydatności terapii stosowanej w rozsianej chorobie nowotworowej, gdzie jakość życia powinna być jednym z głównych parametrów oceny zastosowanego programu leczenia</p>	<p>Nie ma argumentów przeciw finansowaniu terapii pertuzumabem. Jest to terapia ewidentnie wydłużająca życia i nie pogarszająca jego jakości.</p>	<p>Uważam, że pertuzumab w połączeniu z trastuzumabem i docetakselem powinien być terapią finansowaną ze środków publicznych dla chorych na uogólnionego, HER2 – pos raka piersi leczonych pierwszą linią terapii. W przypadku uogólnionej postaci rak piersi, za sukces uważane jest wydłużenia mediany czasu przeżycia nawet o kilka miesięcy. W wypadku pertuzumabu to wydłużenie jest znacznie większe i znacznie przekracza rok życia. Co więcej jest to rok przeżyty we względnym komforcie. Dlatego też opisana terapia jest rekomendowana przez najważniejsze międzynarodowe onkologiczne towarzystwa naukowe, a także Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. W wielu krajach jest to terapia od dawna refundowana. W chwili obecnej nie ma dostępnych innych opcji leczenia, które dawałoby porównywalne wyniku w tym wskazaniu, dlatego uważam, że najwyższy czas aby leczenie pertuzumabem było także w Polsce refundowane ze środków publicznych.</p>

## 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 33. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty odnośnie finansowania ze środków publicznych		
	za	przeciw	stanowisko własne
	<p>Pertuzumab jest nową terapią leczenia chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi, która istotnie wydłuża życie i opóźnia postęp choroby. Terapia została zarejestrowana w Europie w marcu 2013 roku. HER2-dodatni rak piersi występuje przy nadmiernej ilości receptora HER2 na powierzchni komórki nowotworowej, jest rozpoznawany u ok. 20 proc. chorych na raka piersi.</p> <p>Pertuzumab to innowacyjny lek, któryznaczaco wyróżniający się od innych dostępnych do tej pory terapii. Uważamy, że zdecydowanie powinien być finansowany ze środków publicznych. Skuteczność terapii skojarzonej pertuzumab+trastuzumab+docetaksel polegająca na znaczącym, bezprecedensowym wydłużeniu przeżycia chorych jest wynikiem przełomowym w grupie chorych o tak poważnym rokowaniu jak zaawansowany rak piersi. Od dawna pacjenci jak i lekarze czekali na nową terapię, która znacząco wydłuży życie chorych.</p> <p>Co istotne, przełomowe działania pertuzumabu zostało potwierdzone w badaniach klinicznych, które wykazały, że dodanie pertuzumabu do standardowej terapii dwulekowej powoduje wydłużenie całkowitego przeżycie o ponad rok co jest wynikiem bezprecedensowym, szczególnie w agresywnym, rozsiałym nowotworze. Co niezmiernie istotne, u 50% leczonych czas poprawy jest znacząco dłuższy.</p> <p>Dla pacjentów w zaawansowanym, nieuleczalnym stadium choroby nowotworowej bardzo istotne jest utrzymanie jak najlepszej jakości życia chorych. Wykazano, że leczenie pertuzumabem związane było z nie pogorszoną jakością życia w porównaniu do dotychczasowego leczenia, obserwowano również wydłużenie czasu do nasilenia objawów i dolegliwości związanych z chorobą nowotworową. Jest to niezmiernie istotne, dla osób zmagających się z nieuleczalną chorobą, daje możliwość dalszego funkcjonowania w społeczeństwie, w rodzinie, a nawet zawodowo.</p> <p>Stosowaną obecnie formą terapii agresywnego HER2-dodatniego raka piersi, która istotnie zmienia przebieg choroby nowotworowej, wydłużając czas wolny od jej progresji, jest schemat składający się z trastuzumabu i chemioterapii. W porównaniu do chorych leczonych standardową metodą, dodanie pertuzumabu dodatkowo wydłuża medianę czasu przeżycia bez progresji choroby i zmniejsza ryzyko zgonu o 34 %, nie wywołując przy tym dodatkowych skutków ubocznych. Pośród pacjentek otrzymujących nowy schemat leczenia, utrzymano jakość życia i bezpieczeństwo terapii. Oznaczenie receptora HER2 ma kluczowe znaczenie dla identyfikacji chorych, które mogą odnieść korzyść z zastosowania terapii celowanych skierowanych przeciwko HER2. Co ważne – nowa terapia umożliwia leczenie chorych na rozsiałego HER2-dodatniego raka piersi już w pierwszym rzucie leczenia.</p>	Brak	<p>Wyniki terapii pertuzumabem stanowią bezprecedensowy dowód skuteczności tego innowacyjnego leku, nie tylko na tle innych terapii zaawansowanego raka piersi, ale także na tle wyników leczenia zaawansowanych nowotworów w całej onkologii. Osiągnięcie blisko 5-letniej mediany czasu przeżycia całkowitego, w grupie chorych z tak agresywnie rozwijającym się podtypem raka piersi jest dotychczas niespotykane w leczeniu tej choroby. Dzięki osiągnięciu takich wyników pertuzumab został uznany przez onkologów w Polsce i na świecie za nowy standard leczenia chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi w pierwszej linii. Uważam, że dowody naukowe są niepodważalne, a leczenie pertuzumabem daje nadzieję chorym, którzy do tej pory nie mieli szansy nawet na roczne przeżycie, na wydłużenie życia w dobrej jakości. Państwo polskie powinno zapewnić chorym dostęp do tak przełomowej terapii, poprzez refundację wnioskowanej technologii medycznej w ramach programu lekowego.</p>

Ekspert	Argumenty odnośnie finansowania ze środków publicznych		
	za	przeciw	stanowisko własne
	<p>Proponowane leczenie poprawia wyniki leczenia raka piersi z nadekspresją receptora HER-2.</p> <p>W badaniu klinicznym CLOPATRA zastosowanie pertuzumabu w leczeniu rozlanego raka piersi z nadekspresją receptora HER2 spowodowało wydłużenie mediany średniego przeżycia o 15,6 miesiąca (mediana całkowitego przeżycia 56 miesięcy).</p> <p>Osiągnięcie blisko 5-letniej mediany czasu przeżycia całkowitego, w grupie chorych z tak agresywnie rozwijającym się podtypem raka piersi było dotychczas niespotykane w leczeniu tej choroby.</p> <p>Pośród pacjentek otrzymujących nowy schemat leczenia, utrzymano jakość życia i bezpieczeństwo terapii.</p>	Brak.	<p>Uważam, że polskie pacjentki powinny mieć takie same możliwości leczenia jak inne chore w Unii Europejskiej dające szansę na wydłużenie życia w dobrej jakości. Do tej pory pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi nie miały szansy na dłuższe przeżycie, a w przypadku terapii pertuzumabem, kobiety żyją nawet 5 lat, pomimo rozlanego nowotworu. Ponadto, to co zasługuje na dodatkowe uznanie, i ma nieocenioną wartość dla chorych, to minimalizacja uciążliwych objawów oraz podniesienie ogólnego stanu samopoczucia, co umożliwia pacjentkom stosunkowo aktywne życie społeczne, rodzinne a nawet zawodowe.</p>



## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 27.10.2015 r., znak PLR.4600.2248.2015.2.KB dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 Ustawy o refundacji analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- Perjeta (pertuzumab) 420 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 14 ml, kod EAN: 5902768001006

Wnioskowane warunki refundacji obejmują: utworzenie nowej grupy limitowej oraz bezpłatną dostępność w ramach programu lekowego. Wnioskowaną ceną zbytu netto jest [redacted] za opakowanie. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Produkt leczniczy Perjeta był już przedmiotem oceny AOTMiT w 2013 roku. W pozytywnych opiniach Prezesa oraz Rady Przejrzystości wskazano na możliwość refundacji wnioskowanej technologii jedynie po spełnieniu określonych warunków, tzn. obniżenia kosztów terapii substancji czynnej do uzyskania progu efektywności kosztowej oraz obniżenia kosztu wnioskowanej terapii do poziomu już finansowanych, wielolekowych terapii w onkologii, a także modyfikacji kryteriów kwalifikacji pacjentów do programu lekowego. Obecnie wnioskowana cena zbytu netto została obniżona do kwoty [redacted] lecz projekt obecnie proponowanego programu lekowego nie zawiera ww. zmian w zakresie populacji.

### Problem zdrowotny

Rak piersi (sutka) jest nowotworem wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Do typowych objawów przedmiotowych i podmiotowych raka piersi zaliczamy: guz piersi wyczuwalny palpacyjnie; zmianę wielkości, kształtu lub sprężystości sutka; wciągnięcie skóry lub brodawki; zmiany skórne na brodawce lub wokół niej; wyciek z brodawki; zaczerwienienie i zgrubienie skóry; poszerzenie żył skóry sutka; owrzodzenie skóry sutka; powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

Istotnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko raka piersi są uwarunkowania genetyczne w postaci mutacji genów BRACA1, BRACA2 i TP53 oraz czynniki hormonalne (m.in. wczesne wystąpienie pierwszej miesiączki, późne macierzyństwo). Rozpoznanie nowotworu piersi ustala się na podstawie stwierdzenia guzka lub zmiany skórnej, wykonania badań obrazowych (głównie MMG) oraz potwierdzenia podejrzenia badaniem cytologicznym lub histologicznym. Zaawansowanie choroby określa się na podstawie klasyfikacji TNM (ang. tumor nodules metastases).

Rak piersi należy do najczęściej występujących nowotworów u kobiet na świecie (25%) i jest najczęstszą nowotworową przyczyną zgonu (14%). W Polsce w 2010 roku odnotowano ok. 16,5 tys. nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 51,8/100 000) i 5 437 zgonów z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 14,9/100 000). Nowotwór ten bardzo rzadko występuje u mężczyzn (współczynnik zachorowalności wynosi ok. 0,5/ 100 000). Odsetek chorych na raka piersi, u których pierwszym rozpoznaniem jest choroba w IV stopniu zaawansowania wynosi od 5 do 10%. Rokowanie w przypadku raka piersi w dużym stopniu zależy od jego wczesnego wykrycia. W zależności od stopnia zaawansowania choroby (I-IV) odsetki 5-letnich przeżyć wahają się od <5% (IV) do 95% (I).

### Alternatywne technologie medyczne

Leczenie we wnioskowanym wskazaniu finansowane jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Program zakłada leczenie: adjuwantowe raka piersi trastuzumabem; przerzutowego raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z docetakselem, paklitakselem lub inhibitorem aromatazy; uogólnionego raka piersi: lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną.

### Skuteczność kliniczna i analiza bezpieczeństwa

Analiza kliniczna przedstawiona przez wnioskodawcę potwierdza wyniki analizy klinicznej ocenianej przez Agencję w 2013 roku (Raport AOTM-DS-4351-8/2013 z 9.12.2013 r.). Przy obecnej ocenie uwzględnione zostały dodatkowo wyniki z analizy końcowej badania CLEOPATRA (mediana okresu obserwacji 50 m-cy), w których osiągnięto medianę przeżycia całkowitego u pacjentów przyjmujących pertuzumab (wyniki te nie były znane przy poprzedniej ocenie).

Dostępne dowody naukowe to wysokiej jakości randomizowane podwójnie zaślepienie badanie III fazy CLEOPATRA, obejmujące łącznie 808 pacjentów. W badaniu tym wykazano istotne statystycznie różnice na

korzyść pertuzumabu w przeżyciu całkowitym pacjentów oraz w jakości życia ocenianej wg BCS - podskali TOI-PFB dla raka piersi (wg samej skali TOI-PFB nie wykazano istotnych statystycznie różnic). Ryzyko zgonu było porównywalne w poszczególnych okresach obserwacji i wynosiło HR=0,64, HR=0,66, HR=0,68 odpowiednio dla 19,3 m-ca, 30 m-cy i 50 m-cy (różnice istotne statystycznie). U pacjentów przyjmujących pertuzumab osiągnięto medianę przeżycia dopiero dla najdłuższego okresu obserwacji, tj. 50 m-cy, która wyniosła 56,5 m-ca w porównaniu z 40,8 m-ca dla komparatora. Eksperti podkreślają powyższy fakt wydłużenia przeżycia całkowitego.

Stosowanie pertuzumabu wiązało się jednak ze statystycznie istotnym wyższym odsetkiem pacjentów, u których wystąpiły działania/zdarzenia niepożądane: biegunka, wysypka, zapalenie błon śluzowych, ból głowy, zaparcia, infekcje górnych dróg oddechowych, świąd, gorączka neutropeniczna, suchość skóry, skurcze mięśni, objawy skórne lub tkanki podskórnej wymagające leczenia farmakologicznego, powtórzone epizody działań niepożądanych związanych ze skórą lub tkanką podskórną.

Zaobserwowano również statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane ogółem: 36% vs 29% w medianie okresu obserwacji 30 m-cy. W przypadku działań niepożądanych o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia wyniki na niekorzyść pertuzumabu zaobserwowano dla: gorączki neutropenicznej i biegunki. Względem pacjentów leczonych za pomocą TRAS+DOC, w grupie PERT+TRAS+DOC nie odnotowano większej częstości kardiologicznych działań niepożądanych, ale wymaga to dodatkowej oceny.

Ograniczeniem wnioskowania o skuteczności bezpieczeństwie terapii PERT jest to, że dostępne są jedynie dane pochodzące z próby klinicznej przeprowadzonej w kontrolowanych warunkach, natomiast brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pertuzumabu stosowanego w praktyce klinicznej.

Niepewność związaną z bezpieczeństwem terapii podkreśla też rekomendacja *Prescrire 2013*, w której wskazano, iż całkowity stosunek korzyści do ryzyka nie jest na tyle jednoznaczny, aby lek mógł być stosowany poza badaniami klinicznymi. Należy jednak zwrócić uwagę, że rekomendacja powstała przed opublikowaniem końcowych wyników badania CLEOPATRA.

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

W ramach oceny opłacalności stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem wykonano analizę użyteczności kosztów, w której porównano ocenianą interwencję z dwuskładnikową terapią trastuzumab+docetaxel. W tym celu skonstruowano składający się z 3 stanów (brak progresji, progresja, zgon) model, w którym uwzględniono wyniki dotyczące skuteczności klinicznej zaczerpnięto z badania ERIVANCE. Uwzględniono koszty porównywanych interwencji, ich podania, monitorowania i diagnostyki, koszty działań niepożądanych 3. i 4. stopnia oraz koszty chemioterapii po wystąpieniu progresji. W analizie przeprowadzonej z perspektywy społecznej dodatkowo uwzględniono koszty utraconej produktywności, ale sposób ich obliczenia wzbudził zastrzeżenia analityków Agencji.

Wyniki wariantu uwzględniającego RSS wskazują na ICUR w wysokości [redacted], tzn. wskazują na kosztową efektywność pertuzumabu. W pięciu wariantach analizy wrażliwości wartość ICUR przekracza ustawowy próg opłacalności kosztowej, z czego trzy dotyczą alternatywnego oszacowania czasu trwania leczenia. Przedstawione przez wnioskodawcę wyniki wydają się być wiarygodne, chociaż możliwe jest niedoszacowanie wartości ICUR, szczególnie ze względu na sposób oszacowania jakości życia tych pacjentów. Niemniej jednak wartości ICER potwierdzają kosztową efektywność leku w wariancie z RSS.

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi 10 819,95 zł i [redacted]. W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę wyników RCT potwierdzających wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 pkt 3 ustawy o refundacji.

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

Analiza wpływu na budżet NFZ, którą przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym, porównywała scenariusz istniejący, zakładający brak refundacji pertuzumabu (pacjenci leczeni schematami z obecnego programu lekowego leczenia raka piersi oraz katalogu chemioterapii) ze scenariuszem nowym, w którym schemat oparty na pertuzumabie (PERT+TRAS+DOC) przejmie część rynku (od 22% do 59%). Oszacowano, że wnioskowaną terapię będzie stosować 143, 286, 354 i 403 pacjentów w kolejnych latach refundacji.

Wyniki wariantu z RSS AWB wskazują na wzrost wydatków NFZ [redacted] w kolejnych latach, a bez RSS wydatki inkrementalne od 24,5 mln zł w 2016. do 168,3 mln zł w 2019 r.

Ogólna konstrukcja modelu i założenia analizy wydają się być prawidłowe. Największa niepewność dotyczy oszacowania przyszłych udziałów terapii opartej na pertuzumabie w rynku leków w rozważanej populacji docelowej. Należy zdawać sobie sprawę, że z uwagi na wysoki koszt jednostkowy pertuzumabu nieznaczny

wzrost liczby pacjentów włączonych do programu może wygenerować koszt znacznie wyższy od kosztu oszacowanego w AWB wnioskodawcy.

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

Należy rozważyć, czy wszystkie badania wymienione w akapicie „Badania przy kwalifikacji do leczenia” powinny być wykonywane w ramach programu, czy może przy części badań dopuszcza się przedstawienie wyników badań wcześniej wykonanych. Należy zwrócić uwagę, że w programie lekowych w kryteriach włączenia nie odniesiono się do obecności przerzutów do narządów trzewnych. Może mieć to znaczenie dla skuteczności leczenia, gdyż w badaniu CLEOPATRA w przypadku przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji analiza w podgrupach wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść pertuzumabu u pacjentów z przerzutami do narządów trzewnych, ale u pacjentów z przerzutami poza narządy trzewne nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

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

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, z czego trzy pozytywne (HAS 2013, G-BA 2013, PTAC 2014), dwie negatywne (NCPE 2013, SMC 2014), a w jednej z nich decyzję o refundacji odroczone do czasu ustalenia kosztowej efektywności komparatora (TRAS+DOC). Argumentami pozytywnych rekomendacji jest istotna korzyść kliniczna oraz wysokiej jakości dowody naukowe. Uzasadnieniem negatywnych rekomendacji są wysokie koszty terapii i wynikający z nich brak efektywności kosztowej.

## 13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Baselga 2012	Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2012;366(2):109-119.
Baselga 2014	Baselga J, Cortes J, Im S-A, Clark E, Ross G, Kiermaier A, Swain SM. Biomarker Analyses in CLEOPATRA: A phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive, first-line metastatic breast cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2014;32(33):3753-3761.
Cortés 2013	Cortés J, Baselga J, Im Y-H, Im S-A, Pivot X, Ross G, Clark E, Knott A, Swain SM. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. <i>Ann. Oncol.</i> 2013;24(10):2630-2635.
Fleeman 2014	Fleeman N, Bagust A, Beale S, Dwan K, Dickson R, Proudlove C, Dundar Y. Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Docetaxel for the Treatment of HER2-Positive Meta-static or Locally Recurrent Unresectable Breast Cancer. <i>Pharmacoeconomics</i> 2015; 33(1):13-23.
Garg 2013	Garg A, Li J, Clark E, Knott A, Carrothers TJ, Marier J-F, Cortes J, Brewster M, Visich J, Lum B. Exposure-response analysis of pertuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer: Absence of effect on QTc prolongation and other ECG parameters. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2013;72(5):1133-1141.
Koziarkiewicz 2013	Koziarkiewicz A., Baza danych NFZ przedstawiająca strukturę wiekową wszystkich nowodiagnozowanych i leczonych chorych na raka piersi w latach 2004-2010, materiały nieopublikowane - udostępnione bezpośrednio przez Wnioskodawcę.
Lamond 2014	Lamond NWD, Younis T. Pertuzumab in human epidermal growth-factor receptor 2-positive breast cancer: Clinical and economic considerations. <i>Int J Womens Health</i> 2014; 6(1):509-521
Lloyd 2006	Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. <i>Br J Cancer</i> 2006; 95(6):683-90.
Miles 2012	Miles D, Swain SM, Young-Hyuck Im, Knott A, Ross G, Clark E, Benyunes M, Baselga J. Concordance between independently and investigator-assessed progression-free survival in CLEOPATRA. <i>J Clin Oncol.</i> 2012;30(15_suppl):e11055.
Miles 2013	Miles D, Baselga J, Amadori D, Sunpaweravong P, Semiglazov V, Knott A, Clark E, Ross G, Swain SM. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: Subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2013;142(1):89-99.
Miles 2015	Miles D, Lacasia A, Lee L, Dana K, Heeson S, Knott A, Portera CC, Swain SM. Skin and subcutaneous tissue disorders (SSTDs) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) in the phase III trial CLEOPATRA of pertuzumab or placebo with trastuzumab and docetaxel. <i>J Clin Oncol</i> 33, 2015 (suppl; abstr 598)
Swain 2013	Swain SM, Kim S-B, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero J-M, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): Overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2013;14(6):461-471.
Swain 2013a	Swain SM, Kim S-B, Cortes J, Jungsil R, et al. Overall survival benefit with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA, a randomized Phase 3 study (Author Manuscript). <i>Lancet Oncol.</i> 2013;14(6):461-471.
Swain 2013b	Swain SM, Ewer MS, Cortes J, Amadori D, Miles D, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Baselga J. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. <i>Oncologist.</i> 2013;18(3):257-264.
Swain 2014	Swain SM, Baselga J, Miles D, Im YH, Quah C, Lee LF, Cortes J. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. <i>Ann Oncol.</i> 2014;25(6):1116-1121.

Swain 2015	Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero J-M, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 2015;372(8):724-734. doi:10.1056/NEJMoa1413513.
<b>Rekomendacje kliniczne i finansowe</b>	
ASCO 2014 (Giordano 2014)	Giordano SH et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. <i>J Clin Oncol.</i> 2014 Jul 1;32(19):2078-99 <a href="http://jco.ascopubs.org/content/32/19/2078.full.pdf+html">http://jco.ascopubs.org/content/32/19/2078.full.pdf+html</a>
ESO-ESMO 2014 (Cardoso 2014)	ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). <a href="http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2014/09/17/annonc.mdu385.full.pdf+html">http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2014/09/17/annonc.mdu385.full.pdf+html</a>
G-BA 2013	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab, Oktober 2013, <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1828/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1828/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_BAnz.pdf</a>
HAS 2013	HAS – Medical, Economic and Public Health Assessment Division, TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion 24 July 2013 PERJETA 420 mg, concentrate for solution for infusion <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/perjeta_ct12851.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/perjeta_ct12851.pdf</a>
NCCN 1.2016	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer. <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf</a>
NCPE 2013	Cost Effectiveness of Pertuzumab (Perjeta®) in Combination with Trastuzumab and Docetaxel in Adults with HER2-Positive Metastatic or Locally Recurrent Unresectable Breast Cancer Who Have Not Received Previous Anti-HER2 Therapy or Chemotherapy; , National Centre for Pharmacoeconomics, 08.2013; <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/08/Web-summary-pertuzumab2.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/08/Web-summary-pertuzumab2.pdf</a>
NICE 2013	06 August 2013 Share Views sought on draft NICE guidance that says breast cancer drug is not value for money <a href="http://www.nice.org.uk/news/press-and-media/views-sought-on-draft-nice-guidance-that-says-breast-cancer-drug-is-not-value-for-money">http://www.nice.org.uk/news/press-and-media/views-sought-on-draft-nice-guidance-that-says-breast-cancer-drug-is-not-value-for-money</a>
PBAC 2013	Australian Government Department of Health, Pharmaceutical Benefits Scheme 03.2014 PERTUZUMAB, 420 mg/14 mL injection, 1 x 14 mL vial Perjeta®, Roche Products Pty Ltd, <a href="http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/pertuzumab">http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/pertuzumab</a>
Prescrire 2013	Prescrire International, Pertuzumab promising for some women with metastatic breast cancer, but more assesement needed, <i>Rev Prescrire</i> November 2013, 33 (361): 816
PTAC 2014	Cancer Treatment Subcommittee of PTAC; 21 March 2014 (minutes for web publishing) <a href="https://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-catsop-subcommittee-minutes-2014-03.pdf">https://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-catsop-subcommittee-minutes-2014-03.pdf</a>
PTOK/ PUO 2014	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Rak piersi. (Aktualizacja na dzień 03.12.2014). <a href="http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersi_internet2014.pdf">http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersi_internet2014.pdf</a>
Saenz Ariza 2014	Saenz Ariza SA. Cost-effectiveness model of pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel compared with trastuzumab in combination with docetaxel for the 1st line treatment of HER2+ metastatic breast cancer in Colombia. <i>Value Health</i> 2014; 17(7):A631
SEOM (Cussac 2013)	SEOM clinical guidelines for the management of metastatic breast cancer 2013. <a href="http://link.springer.com/article/10.1007/s12094-013-1095-0">http://link.springer.com/article/10.1007/s12094-013-1095-0</a>
SMC 2014	Re-submission pertuzumab 30mg/mL concentrate for solution for infusion (Perjeta®) SMC No. (897/13), 10/10/2014; <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pertuzumab_Perjeta_Resubmission_FINAL_Oct_2014_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pertuzumab_Perjeta_Resubmission_FINAL_Oct_2014_for_website.pdf</a>
<b>Pozostałe publikacje</b>	
ChPL Perjeta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Perjeta
DGL 25/05/2015	Komunikat DGL Centrali NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do lutego 2015 r.
GUS 2014	GUS, Mały rocznik statystyczny Polski 2014
Jassem 2014	Jassem J., Krzakowski M. i in. Rak piersi praktyczny przewodnik dla lekarzy. Wydanie 2. Via Medica, Gdańsk 2014.

MAHTA 2013	Binowski G, Kalinowska A, Rusek M, Ryczkowski A (MAHTA Sp. z o.o.). Perjeta® (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+) – Analiza ekonomiczna, Warszawa 2013
MZ 23/04/2015	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.
NFZ 21/2015/DGL	Zarządzenie Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Szczeklik 2014	Krzakowski M., Krzemieniecki K., Wysocki W. i in. Wybrane zagadnienia onkologii klinicznej. W: Interna Szczeklika 2014. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014. s. 2211-2215.
Tumorregister München	<a href="http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php">http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php</a>



## 14. Załączniki

### Załącznik 1.

Analiza problemu decyzyjnego dla leku Perjeta (pertuzumab) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową. Wersja 1.0. [REDACTED]  
[REDACTED] Aestimo, 19 czerwca Kraków, 2015;

### Załącznik 2.

Analiza efektywności klinicznej dla leku Perjeta (pertuzumab) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową. Wersja 1.0, [REDACTED]  
[REDACTED] Aestimo, Kraków, 19 czerwca 2015;

### Załącznik 3.

Analiza ekonomiczna dla leku Perjeta (pertuzumab) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową., Wersja 1.0. [REDACTED] Aestimo, 18 czerwca, Kraków 2015;

### Załącznik 4.

Analiza wpływu na system ochrony dla leku Perjeta (pertuzumab) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową. Wersja 1.0, [REDACTED] Aestimo, 19 czerwca, Kraków 2015;

### Załącznik 5.

Analiza racjonalizacyjna dla leku Perjeta (pertuzumab) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową. Wersja 1.0, [REDACTED] Aestimo, 19 czerwca, Kraków 2015;

### Załącznik 6.

Uzupełnienie analizy problemu decyzyjnego dla leku Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową. [REDACTED]  
[REDACTED] Aestimo, Kraków 2015;

### Załącznik 7.

Uzupełnienie analizy ekonomicznej dla leku Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową. [REDACTED] Aestimo, Kraków 2015;

### Załącznik 8.

Analiza racjonalizacyjna dla leku Perjeta (pertuzumab) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową. Wersja 1.1 [REDACTED] Aestimo, Kraków 2015;