

Analiza Ekonomiczna

Phesgo[®] (pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi:

wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy

uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nie-
skuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

[Redacted]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 13 września 2021 r.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA EKONOMICZNA	11
1 Cel analizy.....	12
2 Problem decyzyjny	12
2.1 Populacja	13
2.2 Oceniana interwencja.....	14
2.3 Komparatory.....	15
2.4 Efekty zdrowotne.....	17
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Phesgo i wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3 Przegląd systematyczny wybranych analiz ekonomicznych	22
3.1 Metodyka.....	22
3.1.1 Cel	22
3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	23
3.1.3 Źródła danych wtórnych.....	23
3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	24
3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	25
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	26
4 Metodyka analizy ekonomicznej	27
4.1 Strategia analityczna.....	27
4.2 Perspektywa analizy.....	30
4.3 Horyzont czasowy	30
4.4 Długość cyklu modelu	31
4.5 Dyskontowanie	31
4.6 Schemat obliczeń w modelu	32
4.6.1 Charakterystyka kohorty (masa i powierzchnia ciała)	32
4.6.2 Czas trwania leczenia (TTOT).....	34
4.7 Ocena kosztów.....	37
4.7.1 Ceny jednostkowe leków.....	38

4.7.2	Dawkowanie leków	40
4.7.3	Koszty podania leków	42
4.7.4	Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii	44
4.7.5	Współczynniki korygujące dla kosztów podania i diagnostyki (wariant analizy wrażliwości) 45	
4.7.6	Zestawienie zbiorcze kosztów cyklu leczenia	46
5	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie	47
5.1	Analiza podstawowa	47
5.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	48
6	Walidacja modelu	49
6.1.1	Walidacja wewnętrzna	49
6.1.2	Walidacja konwergencji	50
6.1.3	Walidacja zewnętrzna	50
7	Wyniki analizy podstawowej	50
7.1	Analiza minimalizacji kosztów (CMA)	50
7.1.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	50
7.1.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	54
7.2	Wyniki analizy progowej	58
8	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	60
8.1	Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	61
8.2	Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	63
9	Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy	65
10	Dyskusja	65
11	Ograniczenia analizy	67
12	Wnioski końcowe	68
13	Załączniki	70
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	70
13.2	Czas do zakończenia leczenia PERT+TRAS+DOC (wskazanie mBC)	70
13.3	Proponowany program lekowy	72
	Spis Tabel	83
	Spis Wykresów	85
	Piśmiennictwo	86

Wykaz skrótów

AC	schemat podawania chemioterapii dokсорubicyna, cyklofosfamid, docetaksel, z podaniem dokсорubicyny i cyklofosfamidu w 3-tygodniowych cyklach (z ang. <i>doxorubicin plus cyclophosphamide</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AW	analiza wrażliwości
BIA	analiza wpływu na budżet płatnika
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CTC-AE	klasyfikacja <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost utility analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
ddAC	schemat podawania chemioterapii dokсорubicyna, cyklofosfamid, paklitaksel, z podaniem dokсорubicyny i cyklofosfamidu w 2-tygodniowych cyklach (z ang. <i>dose-dense doxorubicin plus cyclophosphamide</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOC	docetaksel
eBC	wczesny (nieprzerzutowy) rak piersi (z ang. <i>early breast cancer</i>)
ECHO	echokardiografia
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EKG	elektrokardiografia
ER	receptory estrogenowe
FDC	stałe dawki preparatu (<i>fixed-dose combination</i>)
FSH	hormon folikulotropowy
HER2	receptor o aktywności kinazy tyrozynowej, należący do rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>human epidermal growth factor receptor, type 2</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
IHC	badanie immunohistochemiczne
ISH	hybrydyzacja in situ
IV	preparat w postaci do podania dożylnego (z ang. <i>intravenous</i>)

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

LH	hormon luteinizujący
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
mBC	zaawansowany (przerzutowy) rak piersi (z ang. <i>metastatic breast cancer</i>)
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PERT	pertuzumab
PgR	receptory progesteronowe
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PL	program lekowy
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (z ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
RTG	zdjęcie rentgenowskie
SC	preparat w postaci do wstrzyknięć podskórnych (z ang. <i>subcutaneous</i>)
TK	tomografia komputerowa
TRAS	trastuzumab
TTOT	czas trwania leczenia (z ang. <i>time to off treatment</i>)
USG	badanie ultrasonograficzne
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Phesgo, preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach (FDC, ang. *fixed-dose combination*), w postaci do wstrzyknięć podskórnych (SC, ang. *subcutaneous*), w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego (nieprzerzutowego) HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy oraz w leczeniu 1. linii HER2-dodatniego raka piersi uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktów leczniczych Phesgo 1200 mg/600 mg oraz Phesgo 600 mg/600 mg w populacji chorych na wczesnego lub zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi, w ramach programu lekowego „B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu Phesgo przeprowadzono z wykorzystaniem kalkulatora obliczeniowego, skonstruowanego w programie Microsoft Excel® 2019. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO. Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Phesgo ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią dorosłe chore na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania.

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Phesgo, w którego skład wchodzi dwa humanizowane przeciwciała monoklonalne IgG1: pertuzumab i trastuzumab, stosowany wraz z chemioterapią. Jako komparatory dla leku Phesgo przyjęto leczenie pertuzumabem i trastuzumabem (+ CTH), podawanymi w formie odrębnych preparatów - pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania podskórnego (PERT IV+TRAS SC) oraz pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania dożylnego (PERT IV+TRAS IV).

Ze względu na brak różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami, analizę przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty porównywanych technologii medycznych.

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym: koszty nabycia i podania leków oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie. Wnioskowaną cenę zbytu netto produktu leczniczego Phesgo otrzymano od Zleceniodawcy. Proponowane warunki objęcia refundacją preparatu Phesgo

obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym obliczenia kosztów przeprowadzono równoległe w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono jako porównanie całkowitego kosztu terapii ocenianą interwencją oraz komparatorami, odpowiednio w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oraz w leczeniu 1. linii HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi, w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021).

Wyniki

Analiza z uwzględnieniem RSS dla Phesgo

Leczenie neoadiuwantowe eBC

W wariantcie podstawowym analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), średni całkowity koszt leczenia neoadiuwantowego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oszacowano na [REDACTED]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

[REDACTED]
[REDACTED] w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę.
Koszt leczenia produktem Phesgo [REDACTED]

Leczenie 1. linii mBC

Średni całkowity koszt leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi oszacowano na [REDACTED]

w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę.
Koszt leczenia produktem Phesgo jest [REDACTED]

Analiza zbiorcza dla obu wskazań

W przeprowadzonej dodatkowo analizie zbiorczej dla obu wskazań i komparatorów, średni całkowity koszt leczenia HER2-dodatniego raka piersi oszacowano na [REDACTED]

w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę.
Koszt leczenia produktem Phesgo jest [REDACTED]

Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej –

Analiza bez uwzględnienia RSS dla Phesgo

Leczenie neoadiuwantowe eBC

W wariantcie podstawowym analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), koszt leczenia produktem Phesgo jest [REDACTED], w przeliczeniu na jedną pacjentkę.

Leczenie 1. linii mBC

Koszt leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi z zastosowaniem Phesgo jest [REDACTED]

Analiza zbiorcza dla obu wskazań

Koszt leczenia HER2-dodatniego raka piersi produktem Phesgo [REDACTED]

Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – [REDACTED]

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć

zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Phesgo.

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Phesgo jest [REDACTED]

[REDACTED] Uśredniony (ważony prognozowaną w BIA liczbą leczonych Phesgo w poszczególnych wskazaniach) koszt leczenia jednej pacjentki w łącznej populacji docelowej (obejmującej oba wskazania – leczenie neoadiuwantowe oraz leczenie mBC) jest [REDACTED] w przypadku zastosowania Phesgo zamiast PERT+TRAS w oddzielnych preparatach.

Zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka, [REDACTED]

Warto podkreślić, że aktualnie zarówno w terapii przeciw eBC jak i leczeniu 1. linii mBC, pertuzumab podawany jest jedynie w infuzji dożylniej, trwającej 60 minut w dawce nasycającej i 30-60 minut w dawce podtrzymującej. Wprowadzenie leczenia produktem Phesgo, podawanego we wstrzyknięciu podskórnym w ciągu 8 minut w dawce nasycającej oraz 5 minut w dawce podtrzymującej, znacznie skróciłoby czas, który pacjentka musi poświęcić na otrzymanie kolejnej dawki leczenia. Zastąpienie dotychczasowego leczenia produktem Phesgo skróciłoby także czas obserwacji pacjentek po podaniu terapii – po podaniu pertuzumabu wymagana jest obserwacja pacjentki przez 30-60 minut po zakończeniu każdej infuzji, natomiast po podaniu trastuzumabu IV czas wymaganej obserwacji wynosi > 6 godzin po zakończeniu podawania dawki nasycającej oraz 2 godziny po zakończeniu podawania dawki podtrzymującej. Czas obserwacji chorych po podaniu produktu leczniczego Phesgo pod kątem reakcji związanych ze wstrzyknięciem wynosi zaledwie 30 min po zakończeniu podawania dawki nasycającej oraz 15 min po zakończeniu podawania dawki podtrzymującej.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Phesgo, preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach (FDC, ang. *fixed-dose combination*), w postaci do wstrzyknięć podskórnych (SC, ang. *subcutaneous*):

- w skojarzeniu z chemioterapią w terapii neoadiuwantowej HER2-dodatniego, wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi (eBC, z ang. *early breast cancer*) z wysokim ryzykiem wznowy,
- w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu 1. linii HER2-dodatniego raka piersi uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego (mBC, z ang. *metastatic breast cancer*), jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania.

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

- Phesgo 1200 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań: jedna fiolka z 15 ml roztworu zawiera 1200 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu.
- Phesgo 600 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań: jedna fiolka z 10 ml roztworu zawiera 600 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu.

w populacji chorych na wczesnego lub zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi, w ramach programu lekowego „B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w Załączniku 13.3.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Phesgo 2021*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

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

2.1 Populacja

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Phesgo ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią dwie podgrupy chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi:

- chore na wczesnego raka piersi: [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted];
- chore na zaawansowanego raka piersi: [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Główne kryteria kwalifikowania pacjentek do terapii pertuzumabem i trastuzumabem w programie leczenia neoadiuwantowego HER2-dodatniego eBC obejmują:

[Redacted text block]

Odnośnie leczenia pierwszej linii HER2-dodatniego mBC, do najważniejszych kryteriów włączenia do leczenia pertuzumabem i trastuzumabem należą:

[Redacted text block]

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia przedstawiono w projekcie opisu programu lekowego (PL Phesgo 2021) oraz w załączniku 13.3.

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Phesgo, w którego skład wchodzi dwa humanizowane przeciwciała monoklonalne IgG1: pertuzumab i trastuzumab. Schemat dawkowania produktu Phesgo określony w ChPL oraz stosowany w rejestracyjnym badaniu randomizowanym III fazy *FeDeRiCa*, włączonego do analizy klinicznej (publikacja: *Tan 2021*), przedstawia się następująco:

- w dawce nasycającej: 1200 mg pertuzumabu oraz 600 mg trastuzumabu we wstrzyknięciu podskórnym, tj. 1 fiolka produktu leczniczego Phesgo 1200 mg/600 mg,

Phesgo®

(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

- w dawce podtrzymującej: 600 mg pertuzumabu oraz 600 mg trastuzumabu we wstrzyknięciu podskórnym, tj. 1 fiolka produktu leczniczego Phesgo 600 mg/600 mg, w 3-tygodniowych cyklach (*Tan 2021, ChPL Phesgo 2021*).

Czas stosowania terapii różni się w zależności od stopnia zaawansowania choroby. W przypadku przerzutowego raka piersi zaleca się podawanie leku Phesgo w skojarzeniu z docetakselem do czasu wystąpienia progresji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności (*ChPL Phesgo 2021*). W leczeniu przedoperacyjnym wczesnego raka piersi, według ChPL produkt Phesgo należy podawać w skojarzeniu z chemioterapią, przez 3-6 cykli. W przypadku opóźnienia lub pominięcia dawki w czasie 6 tygodni lub dłuższym, należy ponownie zastosować dawkę nasycającą 1200 mg/600 mg PERT/TRAS FDC (*ChPL Phesgo 2021*).

W rejestracyjnym badaniu klinicznym *FeDeriCa*, pacjentki z HER2-dodatnim, operacyjnym lub miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) wczesnym rakiem piersi, w jednej z grup leczenia otrzymywały terapię neoadiuwantową pertuzumabem i trastuzumabem przez 4 cykle w skojarzeniu z chemioterapią podawaną przez 8 cykli (produkt leczniczy Phesgo stosowano w czasie od 5 do 8 cyklu chemioterapii).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Phesgo 2021*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)* definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wobec powyższego za komparator właściwy dla wnioskowanej terapii lekiem Phesgo uznano leczenie pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie odrębnych preparatów:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Phesgo 2021*).

2.4 Efekty zdrowotne

Ze względu na przyjętą w analizie technikę analityczną w formie analizy minimalizacji kosztów (szczegóły opisano w rozdziale 4.1, w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji, zakładając brak różnic w efektywności klinicznej produktu Phesgo oraz pertuzumabu i trastuzumabu podawanymi w odrębnych preparatach.

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

Obecnie produkt leczniczy Phesgo nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych (MZ 20/08/2021). W dniu 21 stycznia 2021 r. Europejska Agencja Leków umieściła lek Phesgo na liście produktów leczniczych rekomendowanych do dopuszczenia do obrotu (*EMA 2021*).

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakłada się umieszczenie produktu leczniczego Phesgo w wykazie leków refundowanych, dostępnych w programie lekowym „B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” (*PL Phesgo 2021*). Obecnie w ramach programu leczenia raka piersi refundowane są - jako osobne produkty lecznicze - zarówno pertuzumab jak i trastuzumab (w postaci do stosowania podskórnego i dożylnego; MZ 20/08/2021).

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Szczegółowe warunki objęcia refundacją Phesgo przedstawiono w poniższych punktach.

Poziom odpłatności

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (*Ustawa 2011*, Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produkt leczniczy Phesgo będzie wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie. Zasady kwalifikacji do określonego poziomu przedstawia tabela poniżej.

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Phesgo.

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodne z Ustawa 2011	Kwalifikacja do kryterium
Bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego	Spełnia kryterium. Wnioskowana refundacja w ramach programu lekowego
Ryczałtowej - leku, środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:	
wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo	Nie spełnia kryterium.
zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo	Nie spełnia kryterium.
wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;	Nie spełnia kryterium.
50% – leku, środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni	Nie spełnia kryterium.
30% – leku, środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1–3	Nie spełnia kryterium.

Grupa limitowa

Zgodnie z Art.15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

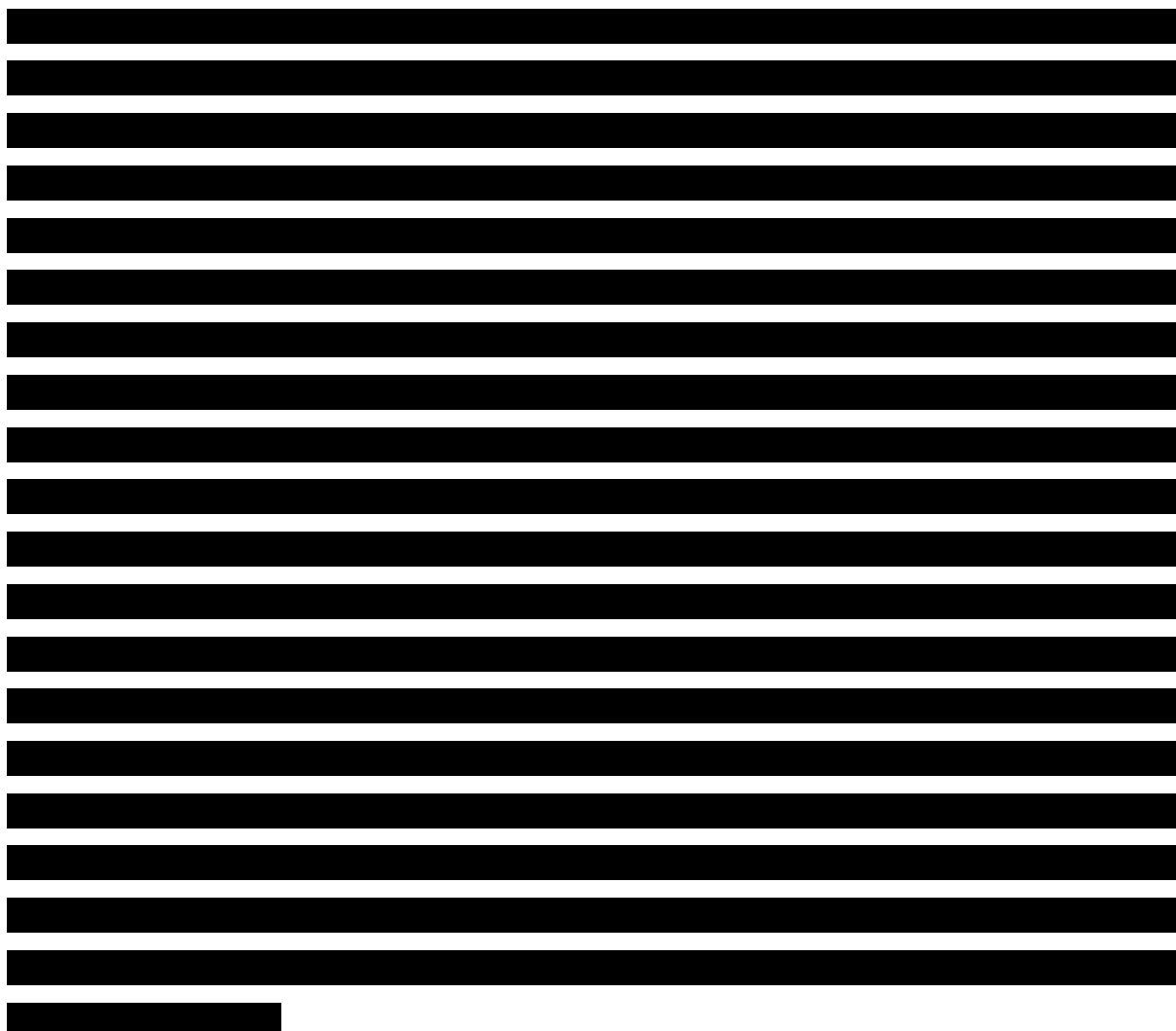
Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.

Ponadto po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

- 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny;
- 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków (*Ustawa 2011*).



Proponowana w dokumentacji refundacyjnej cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Phesgo wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

Obliczone ceny urzędowe produktu leczniczego Phesgo przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Phesgo.

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Phesgo, 1 fiol. 1200 mg/600 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Phesgo, 1 fiol. 600 mg/600 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Instrument dzielenia ryzyka

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

[REDACTED]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

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

Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Phesgo 1200 mg/600 mg oraz 600 mg/600 mg podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 3).

Tabela 3. Wnioskowane warunki finansowania produktu leczniczego Phesgo.

Warunek refundacji	Phesgo, 1200 mg/600 mg (opakowanie jednostkowe)	Phesgo, 600 mg/600 mg (opakowanie jednostkowe)
Substancja czynna	pertuzumab + trastuzumab	
Dawka	1200 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu	600 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu
Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań	
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka a 15 ml	1 fiolka a 10 ml
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego	
Cena zbytu netto ¹⁾	[REDACTED]	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu ²⁾	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto ³⁾	[REDACTED]	[REDACTED]
Grupa limitowa ⁴⁾	[REDACTED]	
Podstawa limitu w grupie	[REDACTED]	[REDACTED]
Wysokość limitu finansowania	[REDACTED]	[REDACTED]
Poziom odpłatności	bezpłatny	
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii ⁵⁾	[REDACTED]	[REDACTED]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Warunek refundacji	Phesgo, 1200 mg/600 mg (opakowanie jednostkowe)	Phesgo, 600 mg/600 mg (opakowanie jednostkowe)
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)		

¹⁾ urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto;

²⁾ wnioskowana urzędowa cena zbytu;

³⁾ urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu);

⁴⁾ nowa, odrębna grupa limitowa;

⁵⁾ według CZN oraz liczby dni terapii w cyklu.

3 Przegląd systematyczny wybranych analiz ekonomicznych

3.1 Metodyka

3.1.1 Cel

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

3.1.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 30 kwietnia 2021 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Embase*, *PubMed*, *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi lub leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi – *PubMed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	trastuzumab	12 161
#2	pertuzumab	1 199
#3	#1 AND #2	1 005
#4	"fixed dose"	8 855
#5	hyaluronidase	11 987
#6	#4 OR #5	20 831
#7	#3 AND #6	9
#8	"phesgo"	5
#9	#7 OR #8	10
#10	cost-effectiveness OR pharmaco-economic OR cost utility OR CUA OR costs OR cost analysis OR economic	1 268 990
#11	#9 AND #10	1

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi lub leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi – *Embase*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	trastuzumab	41 555
#2	pertuzumab	5 484
#3	#1 AND #2	4 971
#4	'fixed dose'	14 274

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#5	hyaluronidase	10 962
#6	#4 OR #5	25 210
#7	#3 AND #6	47
#8	'phesgo'	4
#9	#7 OR #8	47
#10	'cost-effectiveness' OR pharmaco-economic OR 'cost utility' OR CUA OR costs OR 'cost analysis' OR economic	643 156
#11	#9 AND #10	3

Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi lub leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	trastuzumab	2 854
#2	pertuzumab	588
#3	#1 AND #2	531
#4	'fixed dose'	15 751
#5	hyaluronidase	719
#6	#4 OR #5	16 443
#7	#3 AND #6	23
#8	'phesgo'	0
#9	#7 OR #8	23
#10	cost-effectiveness OR pharmaco-economic OR cost utility OR CUA OR costs OR cost analysis OR economic	66 433
#11	#9 AND #10	3

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 3 publikacje, które zostały poddane analizie.

3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono kryteria włączenia oraz wykluczenia analizowanych publikacji.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Tabela 7. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

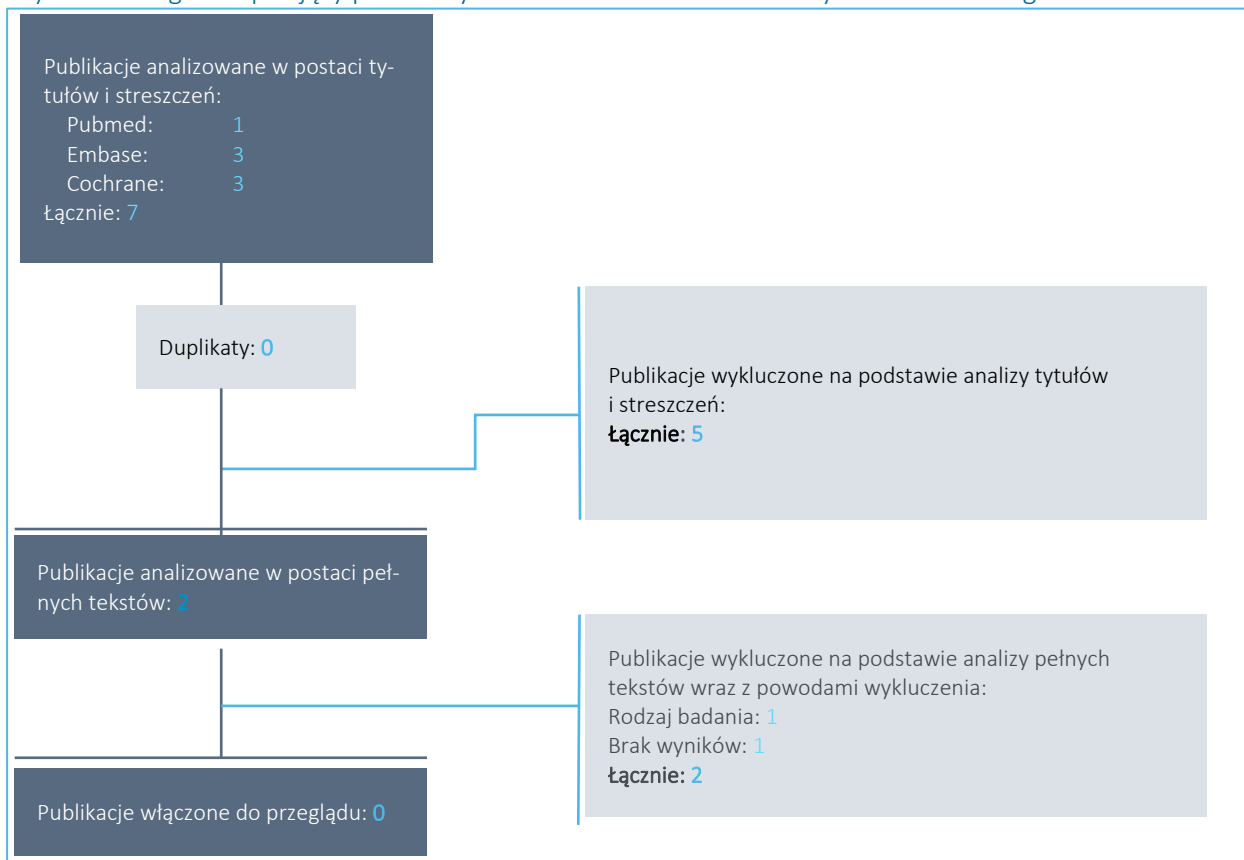
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	chore z HER2-dodatnim wczesnym lub zaawansowanym rakiem piersi	inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	produkt leczniczy Phesgo (pertuzumab + trastuzumabem + hialuronidaza)	inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	dowolny	-
Metodyka	raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych; do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim	niezgodna z kryteriami włączenia

3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 3 publikacje. Odnalezione doniesienia naukowe zostały przeanalizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo.



Żadna z odnalezionych publikacji nie spełniła kryteriów włączenia do niniejszej analizy – jedna z nich (*Wardley 2021*) zawierała ogólny przegląd, gdzie skupiono się na opisie wielu terapii w leczeniu raka piersi, natomiast druga (*Sripada 2021*) stanowiła abstrakt konferencyjny dotyczący analizy wpływu na budżet, nie uwzględniono jednak wyników.

Powodem braku pozycji spełniających kryteria włączenia do analizy, oraz małej liczby odnalezionych publikacji może być fakt, że produkt leczniczy Phesgo został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu w ubiegłym roku (2020 r.), w związku z czym badania dotyczące efektywności czy opłacalności stosowania Phesgo nie zostały jeszcze opublikowane.

3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Dodatkowo wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Phesgo w leczeniu pacjentek z wczesnym lub zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Phesgo 2021*):

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zasobów internetowych wymienionych powyżej agencji HTA nie odnaleziono publikacji dotyczących produktu leczniczego Phesgo.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Phesgo wykonano w oparciu o kalkulator obliczeniowy skonstruowany w programie Microsoft Excel® 2019. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

Ze względu na brak wykazania w analizie klinicznej różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami (*AKL Phesgo 2021*), za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu leczniczego Phesgo uznano analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty porównywanych technologii medycznych. Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Phesgo, dla której koszty porównywanych interwencji są równe.

W rejestracyjnym badaniu RCT III fazy *FeDeriCa (Tan 2021)* przeprowadzono ocenę efektywności klinicznej ocenianej interwencji oraz komparatora (złożony produkt leczniczy [pertuzumab + trastuzumab], stosowany w podaniu podskórnym vs pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem we wlewie dożylnym) w leczeniu okołoperacyjnym chorych z wczesnym rakiem piersi. Głównym punktem końcowym przyjętym przez badaczy było wykazanie, że stężenie $C_{through}$ pertuzumabu w podaniu podskórnym, w 7 cyklu

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

leczenia obejmującego pełny schemat leczenia wczesnego raka piersi (przed podaniem dawki w 8 cyklu leczenia, w skojarzeniu z chemioterapią), jest nie mniejsze (*non-inferior*) niż stężenie pertuzumabu we wlewie dożylnym. Dodatkowym punktem końcowym była analogiczna ocena trastuzumabu stosowanego we wstrzyknięciu podskórnym w porównaniu do podania we wlewie dożylnym w 7 cyklu leczenia. Ocenę tych punktów końcowych przeprowadzano w oparciu o analizę stężenia tych przeciwciał po 7 cyklu wspomnianej terapii przeciwnowotworowej eBC (po 3 cyklu leczenia skojarzonego pertuzumabem i trastuzumabem).

W ramach dodatkowych punktów końcowych autorzy badania *FeDeriCa* oceniali także skuteczność terapii poprzez oszacowanie odsetka pacjentek z całkowitą odpowiedzią patologiczną (pCR, z ang. *complete pathologic response*), definiowanej jako brak inwazyjnej choroby resztkowej w pobranej tkance piersi oraz regionalnych węzłów chłonnych (ypT0 lub ypTis, ypN0), a także bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Phesgo. Wyniki analiz potwierdziły, że stężenie $C_{through}$ zarówno pertuzumabu jak i trastuzumabu w podaniu podskórnym w 7 cyklu leczenia jest nie mniejsze niż stężenie $C_{through}$ tych samych leków w infuzji dożylniej. Odnośnie pozostałych punktów końcowych, różnice w wynikach pacjentek w obu ramionach leczenia nie były statystycznie istotne.

Nie odnaleziono badań RCT przedstawiających ocenę efektywności klinicznej produktu leczniczego Phesgo w leczeniu zaawansowanego raka piersi, w związku z czym w modelu wykorzystano (m.in. na potrzeby określenia rozkładu czasu trwania terapii) dane z badania *CLEOPATRA* (główna publikacja: *Baselga 2012*), rejestracyjnego badania RCT III fazy dla pertuzumabu (produkt leczniczy Perjeta) stosowanego w schemacie w PERT+TRAS+DOC.

Ze względu na brak badań klinicznych, dowodzących wyższość ocenianej interwencji nad technologiami opcjonalnymi, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie przeprowadzano kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 08/01/2021*).

Wyniki analiz: podstawowej i wrażliwości przedstawiono w podziale na wnioskowane wskazania kliniczne (leczenie neoadiuwantowe wczesnego raka piersi oraz leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka piersi), oddzielne dla porównania z PERT IV+TRAS SC i PERT IV+TRAS IV. W analizie podstawowej przedstawiono ponadto zbiorcze wyniki CMA w łącznej populacji wnioskowanej obejmującej oba oddzielnie modelowane wskazania oraz uśredniając koszty komparatora. Jako wagi dla średnich kosztów przyjęto udziały poszczególnych wskazań i technologii zastępowanych w liczbie pacjentów włączanych

do leczenia Phesgo (z pominięciem pacjentów przełączanych na wnioskowaną interwencję w trakcie leczenia pertuzumabem i trastuzumabem w oddzielnych preparatach) w horyzoncie czterech lat analizy wpływu na budżet (*BIA Phesgo 2021*); przyjęte wagi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Udział poszczególnych subpopulacji i komparatorów w zbiorczej analizie minimalizacji kosztów.

Wskazanie	Strategia zastępowana przez Phesgo	Średnia liczba nowych pacjentek rocznie w horyzoncie analizy wpływu na budżet (na podst. <i>BIA Phesgo 2021</i>)	Udział w populacji całkowitej
Leczenie neoadiuwantowe wczesnego raka piersi	PERT IV+TRAS SC	■	■
	PERT IV+TRAS IV	■	■
Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka piersi	PERT IV+TRAS SC	■	■
	PERT IV+TRAS IV	■	■
łącznie	PERT IV+TRAS S.C./IV	■	■

Na tej podstawie, średni ważony koszt leczenia Phesgo w analizie zbiorczej obliczono jako [REDACTED]. Podobnie, średni koszt komparatora (PERT IV+TRAS SC/IV) obliczono jako [REDACTED].

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 08/01/2021*).

Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach analizy.

4.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021) oraz wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Ze względu na brak informacji dotyczących istotnego wpływu produktu leczniczego Phesgo na wydłużenie przeżycia całkowitego chorych, w analizie nie rozważano perspektywy społecznej.

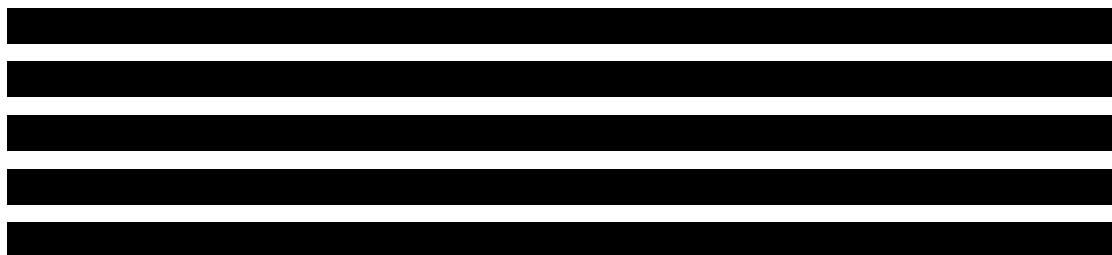
Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentki w trakcie terapii raka piersi (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za oceniane interwencje, w analizie pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z PPP.

4.3 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, horyzont analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorej, horyzont czasowy powinien być dożywotni. W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok (AOTMiT 2016).

Na podstawie powyższego, w analizie podstawowej przyjęto:

- We wskazaniu leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi - horyzont dożywotni.



- We wskazaniu leczenia neoadiuwantowego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi - horyzont czasu trwania leczenia przedoperacyjnego (max. 6 cykli 3-tygodniowych). [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości testowano ponadto pośredni horyzont czasowy dla wskazania mBC oraz minimalną i maksymalną liczbę cykli leczenia przedoperacyjnego.

4.4 Długość cyklu modelu

Analizę kosztów przeprowadzono w cyklach o długości 3 tygodni (21 dni). Przyjęty cykl obliczeniowy jest zgodny z rytmem stosowania leczenia PERT+TRAS+CTH w obu rozważanych wskazaniach, co umożliwiło precyzyjną kalkulację kosztów leczenia biologicznego w programie lekowym.

Ze względu na fakt, że oceniane interwencje są podawane w pierwszym dniu cyklu, w modelu nie stosowano korekty połowy cyklu dla kosztów leczenia w programie.

4.5 Dyskontowanie

W modelu obliczeniowym kosztów leczenia chorych z zaawansowanym rakiem piersi (horyzont dożywotni), w analizie przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5%.

Ze względu na krótki, nieprzekraczający 1 roku horyzont analizy dla leczenia neoadiuwantowego eBC, w modelu obliczeniowym dla ww. wskazania nie dyskontowano kosztów.

4.6 Schemat obliczeń w modelu

Na potrzeby analizy przygotowano arkusz kalkulacyjny w programie Microsoft Excel® 2019, w którym przeprowadzono obliczenia kosztów leczenia biologicznego w 3-tygodniowych cyklach w przyjętym horyzoncie czasowym. Podstawą obliczeń było zidentyfikowanie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie neoadiuwantowe HER2-dodatniego wczesnego raka piersi lub leczenie pierwszej linii HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi, z wykorzystaniem ocenianej interwencji oraz komparatorów. W kolejnych podrozdziałach omówiono parametry modelu wykorzystane do kalkulacji zasobów zużywanych w okresie leczenia biologicznego: masy i powierzchni ciała pacjentek (zob. Rozdział 4.6.1) oraz rozkładu czasu leczenia (zob. Rozdział 4.6.2).

4.6.1 Charakterystyka kohorty (masa i powierzchnia ciała)

Dane dotyczące średniej masy i powierzchni ciała kohorty modelu, tj. parametrów wykorzystanych pomocniczo do kalkulacji zużycia niektórych substancji czynnych (TRAS IV oraz CTH), zaczerpnięto z wyjściowej charakterystyki kliniczno-demograficznej populacji pacjentek włączonych do badań RCT dla pertuzumabu w rozważanych wskazaniach. Jako że w publikacjach do badania klinicznego *FeDeriCa* nie odnaleziono danych dotyczących masy i powierzchni ciała, podstawowym źródłem danych dla grupy chorych z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi były badania oceniające pertuzumab (Perjeta) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu okołoperacyjnym: *NeoSphere* (publikacja główna: *Gianni 2012*; leczenie neoadiuwantowe chorych na HER2-dodatniego raka piersi miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu) oraz *APHINITY* (publikacja główna: *von Minckwitz 2017*; leczenie adiuwantowe chorych na HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy). Dane dotyczące masy i powierzchni ciała w grupie chorych z zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi pozyskano natomiast z rejestracyjnego badania RCT dla pertuzumabu (Perjeta) w ww. wskazaniu (*CLEOPATRA*; publikacja główna: *Baselga 2012*; leczenie pierwszej linii chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową). Charakterystyki wykorzystywane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 9. Charakterystyki pacjentek wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość	Źródło
chore z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi (eBC)		
Średnia masa ciała	██████	na podstawie danych odnalezionych w próbach RCT <i>NeoSphere</i> i <i>APHINITY</i>
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	██████	
chore z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi (mBC)		
Średnia masa ciała	██████	<i>CLEOPATRA</i>
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	██████	

* średnia z masy ciała w badaniu *NeoSphere* (70,08 kg) i *APHINITY* (67,40 kg).

Parametry masy i powierzchni ciała chorych zostały wykorzystane do obliczeń zużycia substancji czynnych (trastuzumabu IV, chemioterapii). Średnia masa ciała chorych z eBC, obliczona na podstawie wyników z badań klinicznych *NeoSphere* i *APHINITY* wynosiła ██████, a średnia powierzchnia ciała (wyznaczona w oparciu o średni wzrost i średnią masę ciała za pomocą formuły Dubois) – ██████. Wartości te zostały przyjęte jako najbardziej odpowiadające populacji docelowej chorych z wczesnym rakiem piersi w ramach leczenia neoadiuwantowego.

Odnośnie chorych z zaawansowanym rakiem piersi, średnia masa ciała przyjęta na podstawie informacji dotyczących pacjentek z mBC z próby *CLEOPATRA* wynosiła ██████, natomiast średnia powierzchnia ciała – ██████.

W celu weryfikacji przyjętych charakterystyk związanych z masą ciała chorych, przeprowadzono wyszukiwanie publikacji zawierających dane dotyczące masy ciała kobiet z rakiem piersi w Polsce. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie medycznej *PubMed*. Dodatkowo wykonano przegląd zasobów internetowych. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Średnia masa ciała kobiet z rakiem piersi w Polsce.

Publikacja	Populacja	Średnia masa ciała [kg]
<i>Biskup 2014</i>	Kobiety > 60 lat po radykalnym leczeniu chirurgicznym raka piersi (N = 173)	71,1 (zakres: 44-116)
<i>Demuth 2018</i>	Kobiety (w większości > 50 lat) po radykalnym leczeniu chirurgicznym lub po chemioterapii, radioterapii, hormonoterapii raka piersi (N = 26)	72,95 (SD: 8,22)
<i>Frączek 2004</i>	Kobiety (średnia wieku 56 lat), u których zastosowano pierwotnie radykalne leczenie chirurgiczne (nieleczone poprzednio systemowo ani przez napromienianie), w stopniu zaawansowania choroby od I do IIIa wg systemu TNM (N = 2 091)	68,42 (zakres: 32-132)

Publikacja	Populacja	Średnia masa ciała [kg]
<i>Hojan 2013</i>	Kobiety w wieku 18-70 lat z potwierdzonym histopatologicznie rakiem piersi, po leczeniu chirurgicznym, u których planowano leczenie cytostatykami, i u których nie stwierdzono progresji choroby ani przerzutów odległych (N = 57)	64,51 [^]
<i>Kruk 2007</i>	Kobiety (średnia wieku 55 lat) z potwierdzonym histopatologicznie inwazyjnym wczesnym rakiem piersi, leczone chirurgicznie, u których nie wystąpiła progresja choroby (N = 858)	68,6 (SD: 12,4)
<i>Lange 2014</i>	Kobiety w wieku 25-85 lat z nowozdiagnozowanym, potwierdzonym histopatologicznie rakiem sutka (N = 130)	71,52 [^]
<i>Matecka-Massalska 2012</i>	Kobiety w wieku 31-82 lat z rakiem piersi (N = 34)	69,04 (SD: 12,56)
<i>Pacholczak 2016</i>	Kobiety w wieku 35-80 lat z nowozdiagnozowanym, potwierdzonym histopatologicznie rakiem piersi, zakwalifikowane do leczenia chirurgicznego (N = 193)	69,0 (SD: 12,49)
<i>Szczeptańska-Gieracha 2010</i>	Kobiety (średnia wieku 63,5 lat) po leczeniu chirurgicznym raka piersi (N = 23) ^{^^}	72 (zakres: 53-90)

[^] średnia ważona, obliczona na podstawie danych wyjściowych;

^{^^} spośród kobiet włączonych do badania, 87% było poddanych leczeniu uzupełniającemu.

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, że przyjęte w modelu dane dotyczące masy ciała były realistyczne, choć znajdowały się w dolnej granicy zakresu średniej masy ciała polskich chorych na raka piersi (biorąc pod uwagę, że cena dożylnego trastuzumabu jest proporcjonalna do masy ciała pacjentek, przyjęte wartości są zatem konserwatywne z punktu widzenia opłacalności Phesgo względem PERT IV+TRAS IV). Średnia masa ciała kobiet z rakiem piersi w Polsce, bez uwzględnienia podziału na status choroby, mieściła się w zakresie od 64,51 kg do 72,95 kg (wartości te testowano w analizie wrażliwości).

4.6.2 Czas trwania leczenia (TTOT)

W analizie podstawowej, czas trwania leczenia przedoperacyjnego pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem przyjęto w oparciu o schemat leczenia w badaniu *FeDeriCa* oraz informacje odnalezione w charakterystyce produktu leczniczego Phesgo (*ChPL Phesgo 2021*). Zgodnie z ChPL, w leczeniu neoadiuwantowym produkt leczniczy Phesgo powinien być podawany od 3 do 6 cykli w skojarzeniu z chemioterapią (*ChPL Phesgo 2021*); analogiczne zalecenia dotyczące czasu leczenia PERT+TRAS przedstawiono w *ChPL Perjeta 2017*.

W rejestracyjnym badaniu *FeDeriCa*, pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem (zarówno Phesgo, jak i PERT+TRAS w oddzielnych preparatach) stosowano przez okres czterech 21-dniowych cykli leczenia; zaplanowaną w badaniu liczbę 4 cykli ukończyła zdecydowana większość pacjentek (95,6% w ramieniu

PERT+TRAS IV oraz 94,4% w ramieniu Phesgo). Na tej podstawie w analizie podstawowej przyjęto średnio 4 cykle leczenia pertuzumabu i trastuzumabu, zarówno stosowanych oddzielnie (komparator), jak i w formie preparatu złożonego (Phesgo).

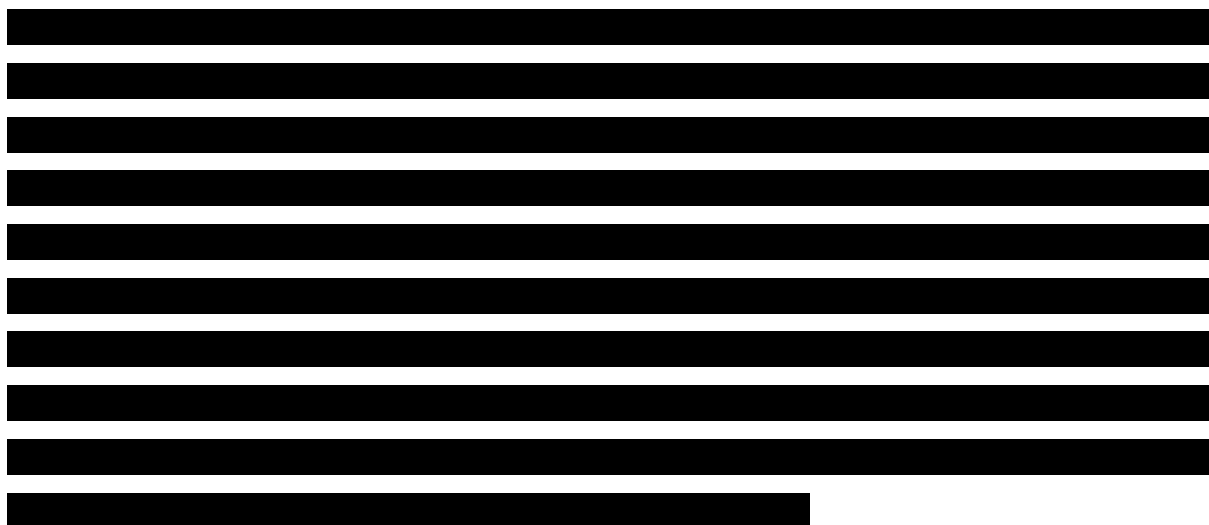
Przyjęta liczba cykli jest również zgodna z dwoma oszacowaniami wykonanymi na podstawie:

[Redacted text block]

W ramach analizy wrażliwości testowano minimalną (3 cykli) i maksymalną (6 cykli) liczbę cykli leczenia PERT+TRAS określoną w charakterystykach produktów leczniczych (*ChPL Phesgo*, *ChPL Perjeta*) dla rozważanego wskazania.

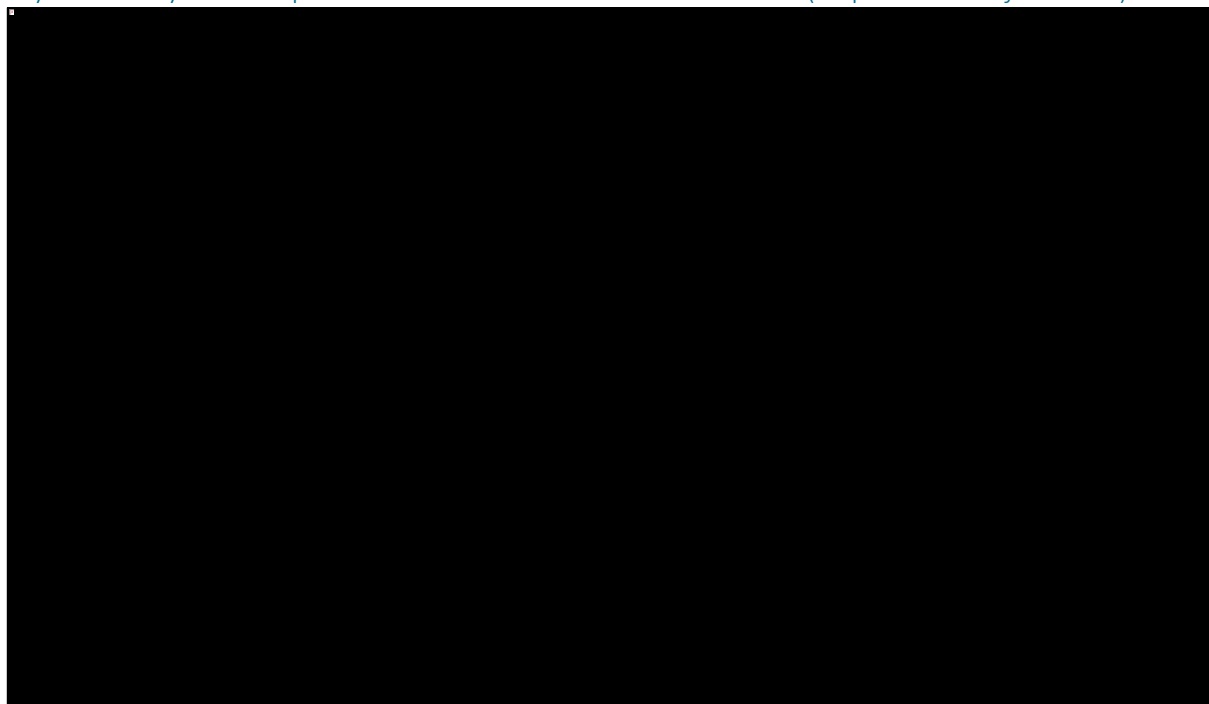
Zgodnie z projektem programu leczenia chorych na przerzutowego raka piersi z zastosowaniem produktu Phesgo, [Redacted text block]

[Redacted text block]



Graficzny przebieg podstawowej krzywej log-logistycznej czasu do zakończenia leczenia PERT+TRAS+DOC, w zestawieniu z estymatorem Kaplana-Meiera, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Krzywa czasu pozostawania na leczeniu PERT+TRAS+DOC (na podst. *AE Perjeta 2015*).



Wartości liczbowe prawdopodobieństwa kontynuacji leczenia do określonej liczby cykli dla strategii PERT+TRAS+DOC oraz TRAS+DOC przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 13.2) oraz – bardziej szczegółowo - w modelu obliczeniowym w arkuszu Microsoft Excel® stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.



Rozkład czasu trwania leczenia TRAS+DOC przyjęto jako wspólny dla wszystkich porównywanych schematów (Phesgo, PERT IV+TRAS SC, PERT IV+TRAS IV), co jest zgodne z założeniem równoważnej efektywności klinicznej.

4.7 Ocena kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniając koszty nabycia leków.

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych (koszty związane z leczeniem neoadiuwantowym wczesnego raka piersi oraz terapii zaawansowanego raka piersi):

- koszty porównywanych interwencji (Phesgo [pertuzumab/trastuzumab FDC]; PERT IV+TRAS SC; PERT IV+TRAS IV),
- koszty chemioterapii,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjentki, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Nie uwzględniono również kosztów zdarzeń niepożądanych, ponieważ w analizie klinicznej wykazano, że częstość i nasilenie AEs były porównywalne dla ocenianych interwencji (AKL Phesgo 2021). W badaniu RCT *FeDeriCa* (Tan 2021) różnice odnotowano jedynie odnośnie AEs specyficznych dla drogi podania

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

leków (wstrzyknięcie podskórne vs podanie we wlewie dożylnym), przy czym zdarzenia te miały wyłącznie lekkie lub umiarkowane nasilenie (st. 1-2). W próbie *FeDeriCa* nie odnotowano również statystycznie istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia. W związku z powyższym różnice w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto jako statystycznie nieistotne i pomijalne.

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

4.7.1 Ceny jednostkowe leków

Ceny jednostkowe produktu leczniczego Phesgo z perspektywy płatnika publicznego ustalono zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 2.5), tj.:

- limitem finansowania wynikającym z wnioskowanej urzędowej ceny zbytu (wariant bez uwzględnienia RSS, zob. Tabela 11)
- proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka (wariant z uwzględnieniem RSS, zob. Tabela 12).

Tabela 11. Cena jednostkowa (efektywna) produktu leczniczego Phesgo (wariant bez uwzględnienia RSS).

Wskazanie	Cykl leczenia	Cena jednostkowa [zł / opakowanie 1200/600 mg]	Cena jednostkowa [zł / opakowanie 600/600 mg]	Źródło
Leczenie neoadiuwantowe wczesnego HER2-dodatniego raka piersi; Leczenie zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi	■	■	■	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją, zob. Rozdział 2.5 (limit finansowania)

Tabela 12. Cena jednostkowa (efektywna) produktu leczniczego Phesgo (wariant z uwzględnieniem RSS).

Wskazanie	Cykl leczenia	Cena jednostkowa [zł / opakowanie 1200/600 mg]	Cena jednostkowa [zł / opakowanie 600/600 mg]	Źródło
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

- * dawkę 1200mg/600mg po pierwszym cyklu leczenia stosuje się wyłącznie w przypadku jeśli czas pomiędzy dwoma kolejnymi wstrzyknięciami wynosi 6 tygodni lub więcej; wówczas należy ponownie podać dawkę nasycającą produktu leczniczego Phesgo 1200 mg/600 mg (ChPL Phesgo 2021).

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

Tabela 13. Cena jednostkowa (efektywna) pertuzumabu IV (Perjeta 420 mg) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem (SC lub IV).

Wskazanie	Cykl leczenia	Cena jednostkowa [zł / opakowanie 420 mg]	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 14. Cena jednostkowa (efektywna) trastuzumabu SC (Herceptin 600 mg) stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem.

Wskazanie	Cykl leczenia	Cena jednostkowa [zł / opakowanie 600 mg]	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ceny efektywne pozostałych leków – trastuzumabu dożylnego (TRAS IV) oraz leków stosowanych w chemioterapii pochodzą z najbardziej aktualnych danych z 2021 r.:

- komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2021 r. (DGL 31/08/2021),

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

- danych z przetargów na dostawy leków z 2021 r., odnalezionych w portalu Platforma zakupowa Open Nexus (<https://platformazakupowa.pl/>); zob. Tabela 15.

Tabela 15. Ceny jednostkowe (efektywne) trastuzumabu IV i chemioterapii.

Substancja czynna	Cena jednostkowa [zł / mg]	Źródło
Trastuzumab IV	2,4719 zł	Średni koszt rozliczenia w ostatnim miesiącu (czerwiec.2021 r.; DGL 31/08/2021)
Dokсорubicyna	0,6356 zł	Średni koszt rozliczenia w ostatnim miesiącu (czerwiec 2021 r.; DGL 31/08/2021)
Cyklofosfamid	0,0567 zł	Średnia z 3 przetargów z 2021 r. (https://platformazakupowa.pl/)
Paklitaksel	0,3462 zł	Średni koszt rozliczenia w ostatnim miesiącu (czerwiec 2021 r.; DGL 31/08/2021)
Docetaksel	0,7742 zł	Średni koszt rozliczenia w ostatnim miesiącu (czerwiec 2021 r.; DGL 31/08/2021)
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		

4.7.2 Dawkowanie leków

Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania ocenianej interwencji oraz komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Dawkowanie ocenianej interwencji i komparatorów.

Produkt leczniczy	substancja czynna / dawka	Dawkowanie	
		jedn. leku podawana w ciągu cyklu	liczba fiolek / cykl
leczenie neoadiuwantowe wczesnego raka piersi (eBC)			

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Produkt leczniczy	substancja czynna / dawka		Dawkowanie		
			jedn. leku podawana w ciągu cyklu	w przeliczeniu na mg	liczba fiolek / cykl
Phesgo	pertuzumab / trastuzumab	dawka nasycająca (1. cykl)	1200 mg / 600 mg	1200 mg / 600 mg	1
		dawka podtrzymująca (cykle 2+)	600 mg / 600 mg	600 mg / 600 mg	1
PERT+TRAS SC	Pertuzumab	dawka nasycająca (1. cykl)	840 mg	840 mg	2
		dawka podtrzymująca (cykle 2+)	420 mg	420 mg	1
	Trastuzumab SC	cykle 1+	600 mg	600 mg	1
PERT+TRAS IV	Pertuzumab	dawka nasycająca (1. cykl)	840 mg	840 mg	2
		dawka podtrzymująca (cykle 2+)	420 mg	420 mg	1
	Trastuzumab IV [^]	dawka nasycająca (1. cykl)	8 mg/kg	■	4
		dawka podtrzymująca (cykle 2+)	6 mg/kg	■	3
		Docetaksel	cykle 1+	75 mg/m ²	■
CTH (ddAC/AC) ^{^^}	Doksorubicyna	cykle 1+	60 mg/m ²	■	-
	Cyklofosamid	cykle 1+	600 mg/m ²	■	-
	Paklitaksel	cykle 1+	80 mg/m ²	■	-
	Docetaksel	cykle 1+	75 mg/m ²	■	-
leczenie zaawansowanego raka piersi (mBC)					
Phesgo	pertuzumab / trastuzumab	dawka nasycająca (1. cykl)	1200 mg / 600 mg	1200 mg / 600 mg	1
		dawka podtrzymująca (cykle 2+)	600 mg / 600 mg	600 mg / 600 mg	1
PERT+TRAS SC	Pertuzumab	dawka nasycająca (1. cykl)	840 mg	840 mg	2
		dawka podtrzymująca (cykle 2+)	420 mg	420 mg	1
	Trastuzumab SC	cykle 1+	600 mg	600 mg	1
PERT+TRAS IV	Pertuzumab	dawka nasycająca (1. cykl)	840 mg	840 mg	2
		dawka podtrzymująca (cykle 2+)	420 mg	420 mg	1
	Trastuzumab IV [^]	dawka nasycająca (1. cykl)	8 mg/kg	■	4
		dawka podtrzymująca (cykle 2+)	6 mg/kg	■	3
		Docetaksel	cykle 1+	75 mg/m ²	■

[^] trastuzumab stosowany we wlewie dożylnym dostępny jest w więcej niż jednej objętości ze względu na dostępne na rynku odpowiedniki biopodobne; na potrzeby niniejszego raportu przyjęto zawartość fiołki równą zawartości w produkcie leczniczym Herceptin (150 mg);

^{^^} na podstawie badania *FeDeriCa (Tan 2021)* w leczeniu neoadiuwantowym eBC ujęto dwa schematy chemioterapii: ddAC (z ang. *dose-dense doxorubicin plus cyclophosphamide*; doksorubicyna + cyklofosamid w 14-dniowych cyklach w połączeniu z paklitakselem w 21-dniowych cyklach) oraz AC (*doxorubicin plus cyclophosphamide*; doksorubicyna + cyklofosamid w 21-dniowych cyklach w skojarzeniu z docetakselem w 21-dniowych cyklach).

Zarówno w terapii neoadiuwantowej wczesnego raka piersi jak i w I linii leczenia choroby zaawansowanej, produkt leczniczy Phesgo podawany jest w 1. cyklu leczenia pierwszego dnia cyklu w dawce nasycającej 1200 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu, a w kolejnych cyklach – 600 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu (dawka podtrzymująca, podawana pierwszego dnia każdego cyklu). Ze względu na

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

brak odpowiednich danych, w modelu nie uwzględniano przypadków opóźnienia lub pominięcia dawki pertuzumabu i/lub trastuzumabu przez ≥ 6 tygodni. Zakładając jednak, że omawiana sytuacja występuje rzadko oraz wymaga ponownego podania jednakowej dawki nasycającej pertuzumabu w każdej z porównywanych interwencji, przeprowadzenie wyłącznie analizy w oparciu o planowe dawkowanie wydaje się wystarczające dla uchwycenia różnic w kosztach i nie stanowi ograniczenia analizy.

W leczeniu wczesnego raka piersi stosowany jest schemat pertuzumab + trastuzumab w połączeniu z chemioterapią (schemat CTH przyjęty na podstawie badania RCT *FeDeriCa*: ddAC [doksorubicyna w dawce 60 mg/m² i cyklofosfamid 600 mg/m² w jednej dawce w 2-tygodniowym cyku oraz paklitaksel w dawce 80 mg/m², podawany 3 razy w 3-tygodniowym cyklu] lub AC [doksorubicyna w dawce 60 mg/m² i cyklofosfamid 600 mg/m² w jednej dawce w 3-tygodniowym cyklu oraz docetaksel w dawce 75 mg/m² podawany jednokrotnie w ciągu 3-tygodniowego cyklu]). Należy zaznaczyć, że przyjęte w kalkulacjach kosztów schematy chemioterapii są przykładowe, gdyż w praktyce klinicznej możliwe jest stosowanie również innych schematów przedoperacyjnej CTH. Z drugiej strony, stosowanie PERT+TRAS w preparacie złożonym bądź oddzielnie nie ma wpływu na wybór schematu oraz czas trwania CTH, w związku z czym koszty chemioterapii nie są różniące między porównywanymi interwencjami.

W przypadku zaawansowanego raka piersi, stosowany schemat leczenia obejmuje skojarzenie pertuzumabu i trastuzumabu w połączeniu z docetakselem (dawkowanie jak w powyższym opisie).

Szczegółowy opis schematów leczenia przedstawiono w rozdziałach dotyczących ocenianej interwencji i komparatorów (zob. Rozdział 2.2, Rozdział 2.3) oraz w analizie problemu decyzyjnego (*APD Phesgo 2021*).

4.7.3 Koszty podania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjentki po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentce leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospita-

lizacji onkologicznej. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1 do NFZ 136/2021), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 17. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1 do NFZ 136/2021).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt*
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72 zł
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16 zł
5.08.07.0000021	przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	324,48	324,48 zł

* cena punktu = 1 zł.

Oceniana interwencja podawana jest we wstrzyknięciu podskórnym, jednak przyjmowana przez pacjentki w ramach programu lekowego chemioterapia wymaga podania infuzji dożylniej. Przyjęte w analizie komparatory (pertuzumab IV) również wymagają podania we wlewie dożylnym, i tak jak wspomniana chemioterapia, rozliczane są w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”.

W związku z powyższym, koszt cyklu podania terapii odnośnie ocenianej interwencji oraz komparatorów przyjęto na poziomie hospitalizacji jednodniowej, wynoszącego aktualnie 486,72 zł (NFZ 136/2021). Koszty hospitalizacji jednodniowej naliczono w każdym dniu podawania leków w cyklu, tj. przez 1 dzień w cyklu nasycającym oraz następujących po nim cyklach podtrzymujących – szczegóły w kolejnej tabeli.

Tabela 18. Koszt podania leków w przyjętych schematach leczenia (Phesgo, PERT IV+TRAS SC, PERT IV+TRAS IV).

Interwencja	Liczba dni podania leku w cyklu	Koszt podania leków / cykl (14-21 [^] dni)
Phesgo + CTH	1	486,72 zł
PERT+TRAS SC+CTH	1	486,72 zł
PERT+TRAS IV+CTH	1	486,72 zł

[^] w założeniach dotyczących chemioterapii, przyjętych na podstawie schematów leczenia stosowanych w próbie klinicznej *FeDeriCa*, część pacjentek przyjmowała CTH w cyklach 14-dniowych (ddAC), a część w 21-dniowych (AC).

Zakładając, że w przypadku produktu Phesgo istnieje możliwość podania ambulatoryjnego u chorych nie stosujących jednocześnie dożylniej chemioterapii (tj. w leczeniu zaawansowanego raka piersi po zakończeniu stosowania docetakselu), w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant z założeniem

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

kosztu 108,16 zł podania Phesgo bez jednoczesnej chemioterapii (oraz 486,72 zł w przypadku jednoczesnej CTH).

4.7.4 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii

Na koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia pertuzumabem i trastuzumabem składają się wizyty monitorujące w programie lekowym oraz ryczałt za diagnostykę w programie. Zgodnie z projektem opisu wnioskowanego programu lekowego (*PL Phesgo 2021*; załącznik 13.3) monitorowanie leczenia pertuzumabem i trastuzumabem poprzez wykonywanie odpowiednich badań diagnostycznych powinno odbywać się nie rzadziej niż co 3 tygodnie. W związku z powyższym założono, że wizyty monitorujące i skierowanie na badania diagnostyczne mogą być zrealizowane w ramach świadczenia związanego z podaniem tychże leków (zob. Rozdział 4.7.3), więc nie było konieczne doliczanie dodatkowych wizyt w ramach kosztu monitorowania stanu pacjentki.

Zakres badań diagnostycznych wykonywanych podczas kwalifikacji oraz w ramach monitorowania leczenia Phesgo jest analogiczny jak dla diagnostyki w ramach istniejącego programu leczenia raka piersi z zastosowaniem pertuzumabu i trastuzumabu w oddzielnych preparatach (*MZ 20/08/2021*). W związku z tym, kwotę rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie, w zależności od zaawansowania choroby, przyjęto na poziomie wyceny aktualnych świadczeń (zał. 2 do *NFZ 136/2021*), odpowiednio:

- 5.08.08.0000014 „Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego HER2+ raka piersi”,
- 5.08.08.0000015 „Diagnostyka w programie leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego HER2+ raka piersi” – szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi (zał. 2 do *NFZ 136/2021*).

Rozpoznanie/leczenie	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny
wczesny rak piersi (eBC), leczenie neoadiuwantowe	5.08.08.0000015	Diagnostyka w programie leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego HER2+ raka piersi	3 210,60 zł
zaawansowany rak piersi (mBC)	5.08.08.0000014	Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego HER2+ raka piersi	3 273,00 zł

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych przyjęto, że:

- ryczałt roczny podczas leczenia zaawansowanego raka piersi jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjentek w programie, co wynika z faktu, że leczenie w programie nie jest z góry limitowane i może przekraczać okres 1 roku. W przeliczeniu na 3-tygodniowy cykl

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

leczenia, koszt ten wynosi 188 zł i był naliczany w okresie pozostawania chorych na terapii (czas całkowity leczenia do wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności wyznaczony na podstawie krzywej czasu leczenia);

- ryczałt za diagnostykę podczas leczenia neoadiuwantowego jest rozliczany jednorazowo (w wysokości ryczałtu rocznego), co wynika z faktu, że leczenie okołoperacyjne w programie nie przekracza jednego roku.

Omawiane założenia są wspólne dla wszystkich schematów leczenia porównywanych w modelu.

4.7.5 Współczynniki korygujące dla kosztów podania i diagnostyki (wariant analizy wrażliwości)

W związku z niedawnym objęciem refundacją pierwszych biopodobnych odpowiedników TRAS IV (produkt Kanjinti – od 1 lipca 2018 r., produkty Herzuma i Ontruzant – od 1 marca 2019 r., produkt Ogivri – od 1 lipca 2019 r., produkt Trazimera – od 1 września 2019 r., produkt Zercepac – od 1 stycznia 2021 r.), obserwuje się stopniowe zastępowanie przez tańsze odpowiedniki produktów oryginalnych – zarówno w postaci dożylniej (Herceptin IV), jak i podskórnej (Herceptin SC). W analizie założono, że w najbliższych latach zjawisko to będzie kontynuowane, co jest uzasadnione wprowadzaniem kolejnych produktów biopodobnych (i w związku z tym zwiększeniem konkurencji cenowej w przetargach na dostawy leków) oraz premiowaniem przez NFZ stosowania tańszych odpowiedników poprzez wprowadzenia współczynników korygujących dla wybranych świadczeń z zakresu programów lekowych.

W związku z powyższym, w modelu uwzględniono możliwość zastosowania współczynników korygujących dla świadczeń nielekowych zastosowanych u pacjentek leczonych PERT IV+TRAS IV, w przypadku gdy koszt rozliczonej jednostki trastuzumabu do wlewu dożylnego (TRAS IV) jest niższy niż koszt wskazany w katalogu współczynników korygujących stosowanych w programach lekowych (aktualnie ustalony na poziomie 2,5337 zł/mg). Aktualnie obowiązujące współczynniki korygujące dla TRAS IV, zaczerpnięte z Katalogu współczynników korygujących stosowanych w programach lekowych (NFZ 136/2021; załącznik nr 7), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Współczynniki korygujące stosowane w programie leczenia raka piersi.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość współczynnika korygującego	Wycena świadczenia [zł]
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	2,00	973,44
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	2,00	973,44

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość współczynnika korygującego	Wycena świadczenia [zł]
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2,00	216,32
5.08.08.0000014	Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego HER2+ raka piersi	1,31	4287,63
5.08.08.0000015	Diagnostyka w programie leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego HER2+ raka piersi	1,41	4526,95

Oszacowanie odsetka terapii uprawnionych do zastosowania współczynnika korygującego jest w praktyce trudne, gdyż ceny efektywne TRAS są negocjowane indywidualnie w ramach przetargów na dostawy leków i mogą różnić się dla poszczególnych świadczeniodawców, podczas gdy ceny raportowane przez DGL są średnimi cenami efektywnymi w skali kraju. W związku z tym w analizie podstawowej nie uwzględniono zastosowania współczynników korygujących. Podejście to należy uznać za konserwatywne zważywszy, że cena TRAS IV przyjęta w analizie podstawowej, jak również w każdym wariancie analizy wrażliwości, jest niższa od obowiązującego progu kosztowego rozliczenia TRAS IV uprawniającego do zastosowania współczynnika korygującego ([REDACTED]). Na tej podstawie, w ramach scenariusza AW uwzględniono zastosowanie współczynnika korygującego u 100% pacjentek w ramieniu PERT IV+TRAS IV.

4.7.6 Zestawienie zbiorcze kosztów cyklu leczenia

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów leczenia w przeliczeniu na 1 cykl stosowania ocenianej interwencji oraz komparatorów, z uwzględnieniem kosztów podania leków oraz diagnostyki ujętych w programie lekowym w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oraz leczeniu zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi.

Tabela 21. Zestawienie kosztów cyklu terapii neoadiuwantowej eBC oraz leczenia mBC.

Kategoria kosztu	Cykl leczenia	Koszt / cykl
leczenie neoadiuwantowe eBC		
Phesgo	Cykl 1	[REDACTED]
	Cykle 2+	[REDACTED]
Pertuzumab	Cykl 1	[REDACTED]
	Cykle 2+	[REDACTED]
Trastuzumab SC	Każdy	[REDACTED]
Trastuzumab IV	Cykl 1	[REDACTED]
	Cykle 2+	[REDACTED]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Kategoria kosztu	Cykl leczenia	Koszt / cykl
CTH	Łącznie	[redacted]
Podanie leków w programie	Każdy	487 zł
Diagnostyka w programie	Łącznie	3 211 zł (koszt jednorazowy)
leczenie 1. linii mBC		
Phesgo	Cykl 1	[redacted]
	Cykle 2-21	[redacted]
	Cykle 22+	[redacted]
Pertuzumab	Cykl 1	[redacted]
	Cykle 2-21	[redacted]
	Cykle 22+	[redacted]
Trastuzumab SC	Cykle 1-21	[redacted]
	Cykle 22+	[redacted]
Trastuzumab IV	Cykl 1	[redacted]
	Cykle 2+	[redacted]
CTH	Każdy (1-6)	[redacted]
Podanie leków w programie	Każdy	487 zł
Diagnostyka w programie	Każdy	188 zł

5 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie

5.1 Analiza podstawowa

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

Tabela 22. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eBC: czas trwania leczenia neoadiuwantowego (4 cykle 3-tyg.) ▪ mBC: dożywotni (20 lat) 	założenie własne, zgodne z AOTMiT 2016
Długość cyklu leczenia	3 tygodnie (21 dni)	zgodnie z ChPL Phesgo, ChPL Herceptin, ChPL Perjeta, RCT FeDeriCa

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eBC: bez dyskontowania ▪ mBC: 5% 	AOTMiT 2016
Charakterystyka wyjściowa populacji		
Średnia masa ciała	[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eBC: RCT <i>NeoSphere</i> i <i>APHINITY</i> ▪ mBC: RCT <i>CLEOPATRA</i>
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eBC: RCT <i>NeoSphere</i> i <i>APHINITY</i> ▪ mBC: RCT <i>CLEOPATRA</i>
Koszty i zużyte zasoby		
Phesgo (1 fiol. 1200 mg/600 mg)	[redacted]	Zgodnie z RSS proponowanym przez Wnioskodawcę
Phesgo (1 fiol. 600 mg/600 mg)	[redacted]	Zgodnie z RSS proponowanym przez Wnioskodawcę
Pertuzumab IV (1 fiol. 420 mg)	[redacted]	zgodnie z obowiązującym RSS
Trastuzumab SC (1 fiol. 600 mg)	[redacted]	zgodnie z obowiązującym RSS / MZ 20/08/2021
Trastuzumab IV (1 mg)	2,4719 zł	zgodnie z DGL 31/08/2021
Doksorubicyna (1 mg)	0,6356 zł	zgodnie z DGL 31/08/2021
Cyklofosfamid (1 mg)	0,0567 zł	przetargi z 2021 r. (https://platformazakupowa.pl/)
Paklitaksel (1 mg)	0,3462 zł	zgodnie z DGL 31/08/2021
Docetaksel (1 mg)	0,7742 zł	zgodnie z DGL 31/08/2021
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (koszty podania leku w programie lekowym)	486,72 zł	Zał. 1 do NFZ 136/2021
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł	Zał. 1 do NFZ 136/2021
Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego HER2+ raka piersi	3 273,00 zł / rok	Zał. 2 do NFZ 136/2021
Diagnostyka w programie leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego HER2+ raka piersi	3 210,60 zł / rok	Zał. 2 do NFZ 136/2021
Czas leczenia PERT+TRAS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eBC: 4 cykle ▪ mBC: zgodnie z krzywą TTOT (zob. Wykres 2, Tabela 39) 	Badania kliniczne (<i>FeDeriCa</i> , <i>CLEOPATRA</i>)
Dawkowanie leków	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 16)	Zgodnie z ChPL i programem lekowym

5.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości (jednokierunkowej AW oraz analizy scenariuszy) testowano warianty zamieszczone w poniższej tabeli. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021), w tabeli poniżej

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

przedstawiono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej.

Tabela 23. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.

Lp.	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
1	dyskontowanie kosztów (dot. leczenia chorych z mBC)	tak (5%)	nie (0%)	AOTMIT 2016
2	liczba cykli leczenia (mBC)	wg krzywej czasu leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
3	liczba cykli leczenia neoadiuwantowego (min.)	4	3	Minimalna liczba cykli zgodnie z ChPL
4	liczba cykli leczenia neoadiuwantowego (max.)	4	6	Maksymalna liczba cykli zgodnie z ChPL
5	cena mg trastuzumabu IV	2,47 zł	[REDACTED]	Wariant dodatkowy testowany przez AOTMIT (OT.4320.14.2020)
6	cena mg trastuzumabu IV	2,47 zł	[REDACTED]	Wariant dodatkowy testowany przez AOTMIT (OT.4320.14.2020)
7	uwzględnienie współczynników korygujących	nie	tak	NFZ 136/2021
8	ambulatoryjne podanie Phesgo w cyklach bez jednoczesnej CTH	nie	tak	Założenie własne, uzasadnione podaniem podskórnym Phesgo
9	horyzont czasowy (mBC)	Dożywotni (20 lat)	Pośredni (3 lata)	Zgodnie ze średnim czasem trwania leczenia
10	horyzont czasowy (mBC)	Dożywotni (20 lat)	Pośredni (10 lat)	Założenie własne
11	masa ciała pacjentek (min.)	[REDACTED]	eBC i mBC: 64,51 kg	Założenie własne na podstawie Hojan 2013
12	masa ciała pacjentek (max.)	[REDACTED]	eBC i mBC: 72,95 kg	Założenie własne na podstawie Demuth 2018

6 Walidacja modelu

6.1.1 Walidacja wewnętrzna

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

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel 2019).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów.

6.1.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania leczenia skojarzonego pertuzumabu i trastuzumabu we wstrzyknięciu podskórnym w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi). W wyniku przeglądu nie odnaleziono żadnego badania, spełniającego kryteria włączenia (wyniki w Rozdziale 3).

6.1.3 Walidacja zewnętrzna

Ze względu na charakter niniejszej analizy (minimalizacja kosztów leczenia wczesnego lub rozsialego HER2-dodatniego raka piersi), przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było zasadne.

7 Wyniki analizy podstawowej

7.1 Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

7.1.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab/trastuzumab FDC) i leczenia skojarzonego PERT IV+TRAS SC lub PERT IV+TRAS IV w połączeniu z chemioterapią, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla Phesgo, przedstawiono w poniższej tabeli. W wynikach dotyczących leczenia pierwszej linii rozsialego HER2-dodatniego raka piersi, ze względu na czas trwania terapii przekraczający okres jednego roku, uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% rocznie.

Tabela 24. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

Wskazanie	Koszty terapii jednej pacjentki			Różnica kosztów, Phesgo vs:	
	Phesgo	PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV	PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV
leczenie neoadiuwantowe eBC	██████	██████	██████	██████	██████
leczenie pierwszej linii mBC	██████	██████	██████	██████	██████

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Średni całkowity koszt leczenia neoadiuwantowego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oszacowano na [REDACTED] w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę. Koszt leczenia produktem Phesgo jest [REDACTED] w porównaniu do schematu PERT IV+TRAS SC oraz [REDACTED] względem schematu PERT IV+TRAS IV.

Średni całkowity koszt leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi oszacowano na [REDACTED] w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę. Koszt leczenia produktem Phesgo jest [REDACTED] w porównaniu do schematu PERT IV+TRAS SC oraz [REDACTED] względem schematu PERT IV+TRAS IV.

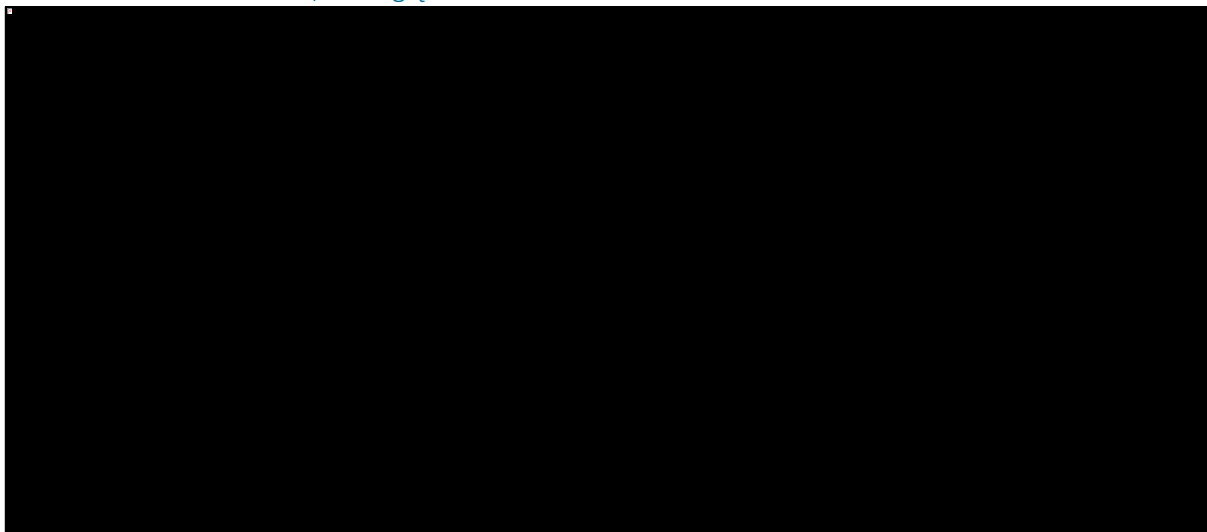
Tabela 25. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, analiza zbiorcza dla łącznej populacji docelowej (oba wskazania), z uwzględnieniem RSS.

Wskazanie	Koszty terapii jednej pacjentki		Różnica kosztów, Phesgo vs: PERT IV+TRAS SC/IV
	Phesgo	PERT IV+TRAS SC/IV	
Łączna populacja docelowa (leczenie neoadiuwantowe + leczenie zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

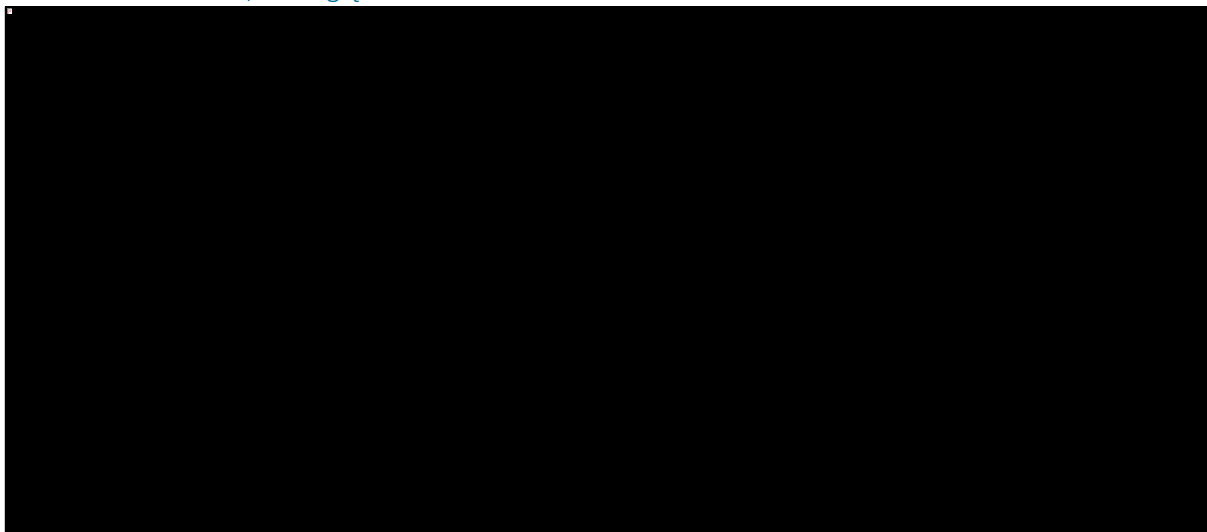
W analizie zbiorczej dla obu wskazań i komparatorów (szczegóły metodyki obliczeń przedstawiono w Rozdziale 4.1), średni całkowity koszt leczenia HER2-dodatniego raka piersi oszacowano na [REDACTED] (Phesgo) oraz [REDACTED] (komparator: PERT IV+TRAS SC/IV) w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę. Koszt leczenia produktem Phesgo jest [REDACTED] w porównaniu do komparatora (PERT IV+TRAS SC/IV).

Wyniki analizy przedstawiono dodatkowo na wykresach, kolejno dla wskazania leczenia neoadiuwantowego eBC, leczenia pierwszej linii mBC oraz obu wskazań łącznie.

Wykres 3. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie neoadiuwantowe eBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; z uwzględnieniem RSS.



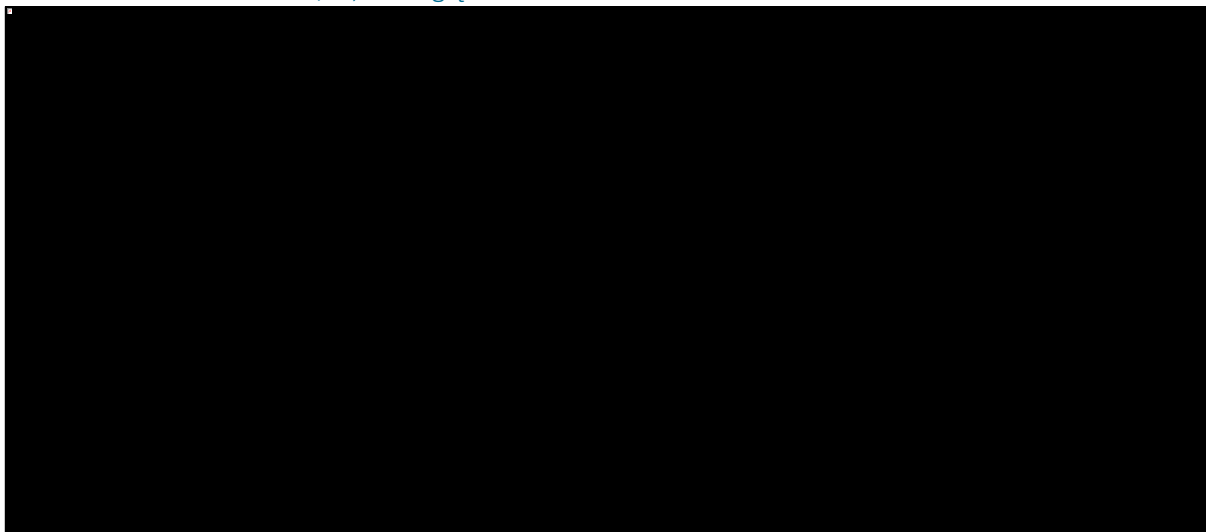
Wykres 4. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie 1. linii mBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; z uwzględnieniem RSS.



Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Wykres 5. Analiza minimalizacji kosztów, analiza zbiorcza dla obu wskaźników i komparatorów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; z uwzględnieniem RSS.



Szczegółową strukturę kosztów w podziale na wskazania oraz schematy leczenia przedstawia Tabela 26.

Tabela 26. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

Składowa kosztu	Koszty terapii jednej pacjentki			Różnica kosztów, Phesgo vs:	
	Phesgo	PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV	PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV
leczenie neoadiuwantowe eBC					
łącznie, w tym:	■	■	■	■	■
leki biologiczne	■	■	■	■	■
chemioterapia	■	■	■	■	■
podanie leków w programie	■	■	■	■	■
diagnostyka w programie	■	■	■	■	■
leczenie pierwszej linii mBC					
łącznie, w tym:	■	■	■	■	■
leki biologiczne	■	■	■	■	■
chemioterapia	■	■	■	■	■
podanie leków w programie	■	■	■	■	■
diagnostyka w programie	■	■	■	■	■

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Dodatkowo w tabeli poniżej przedstawiono szczegółową strukturę kosztów w ramach analizy zbiorczej dla obu wskazań i obu komparatorów.

Tabela 27. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

Składowa kosztu	Koszty terapii jednej pacjentki		Różnica kosztów, Phesgo vs: PERT IV+TRAS SC/IV
	Phesgo	PERT IV+TRAS SC/IV	
Łączna populacja docelowa (neoadj. eBC + 1 linia mBC)			
łącznie, w tym:	██████	██████	██████
leki biologiczne	██████	██████	██████
chemioterapia	██████	██████	██
podanie leków w programie	██████	██████	██
diagnostyka w programie	██████	██████	██

7.1.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab/trastuzumab FDC) i leczenia skojarzonego PERT IV+TRAS SC lub PERT IV+TRAS IV w połączeniu z chemioterapią, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla Phesgo, przedstawiono w poniższej tabeli. W wynikach dotyczących leczenia pierwszej linii rozsialego HER2-dodatniego raka piersi, ze względu na czas trwania terapii przekraczający okres jednego roku, uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% rocznie.

Tabela 28. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

Wskazanie	Koszty terapii jednej pacjentki			Różnica kosztów, Phesgo vs:	
	Phesgo	PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV	PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV
leczenie neoadiuwantowe eBC	██████	██████	██████	██████	██████
leczenie pierwszej linii mBC	██████	██████	██████	██████	██████

Średni całkowity koszt leczenia neoadiuwantowego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oszacowano na ██████████ w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę. Koszt leczenia produktem Phesgo jest ██████████ w porównaniu do schematu PERT IV+TRAS SC oraz ██████████ względem schematu PERT IV+TRAS IV.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Średni całkowity koszt leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi oszacowano na [REDACTED] w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę. Koszt leczenia produktem Phesgo jest [REDACTED] w porównaniu do schematu PERT IV+TRAS SC oraz [REDACTED] względem schematu PERT IV+TRAS IV.

Tabela 29. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, analiza zbiorcza dla łącznej populacji docelowej (oba wskazania), bez uwzględnienia RSS.

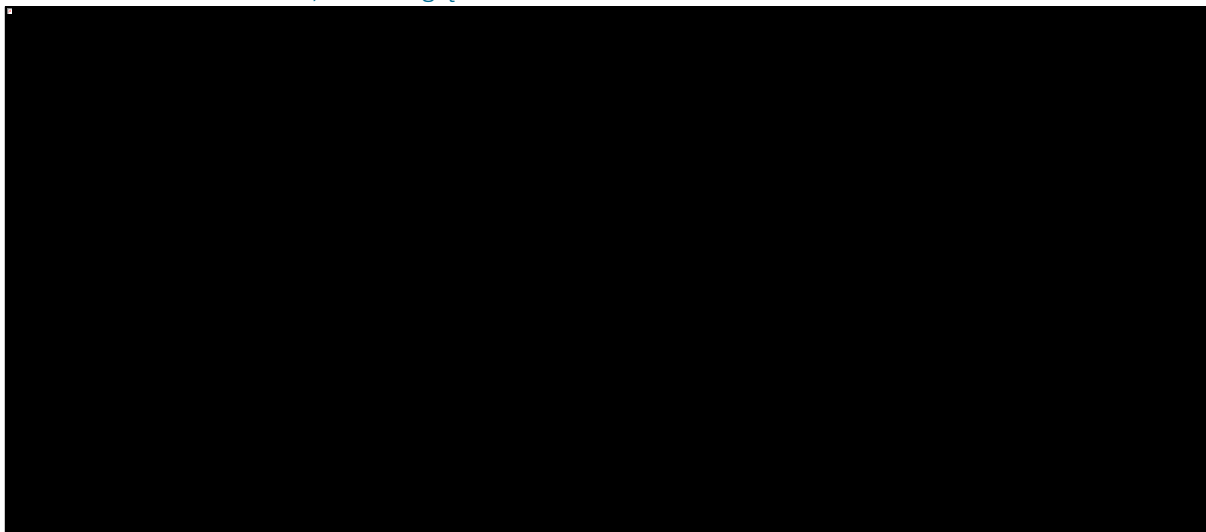
Wskazanie	Koszty terapii jednej pacjentki		Różnica kosztów, Phesgo vs: PERT IV+TRAS SC/IV
	Phesgo	PERT IV+TRAS SC/IV	
Łączna populacja docelowa (leczenie neoadiuwantowe + leczenie zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W analizie zbiorczej dla obu wskazań i komparatorów (szczegóły metodyki obliczeń przedstawiono w Rozdziale 4.1), średni całkowity koszt leczenia oszacowano na [REDACTED] w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę. Koszt leczenia produktem Phesgo jest [REDACTED] w porównaniu do komparatora (PERT IV+TRAS SC/IV).

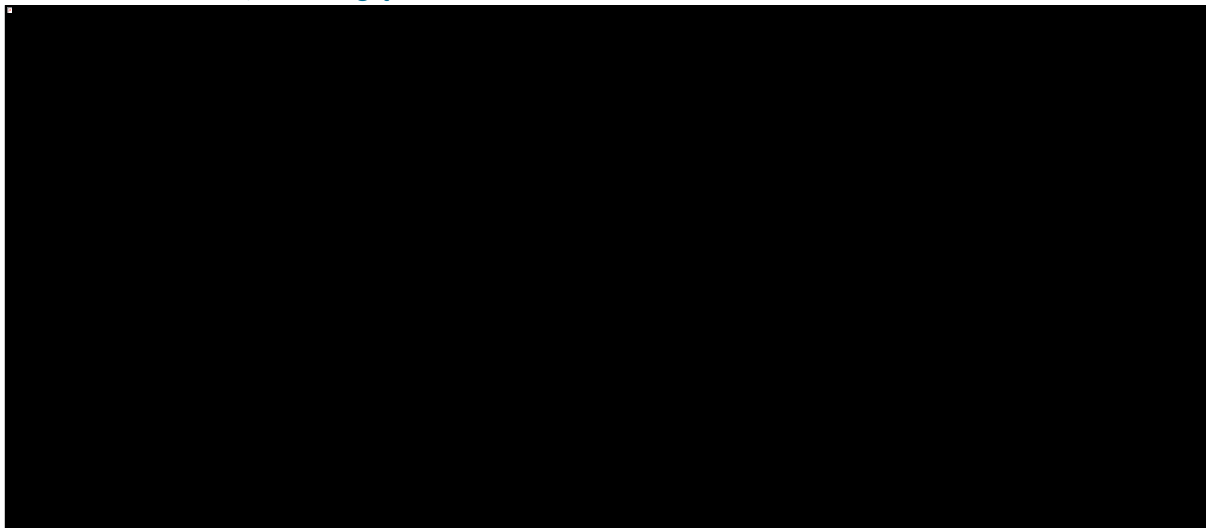
Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Phesgo.

Wyniki analizy przedstawiono dodatkowo na wykresach, kolejno dla wskazania leczenia neoadiuwantowego eBC, leczenia pierwszej linii mBC oraz obu wskazań łącznie.

Wykres 6. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie neoadiuwantowe eBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; bez uwzględnienia RSS.



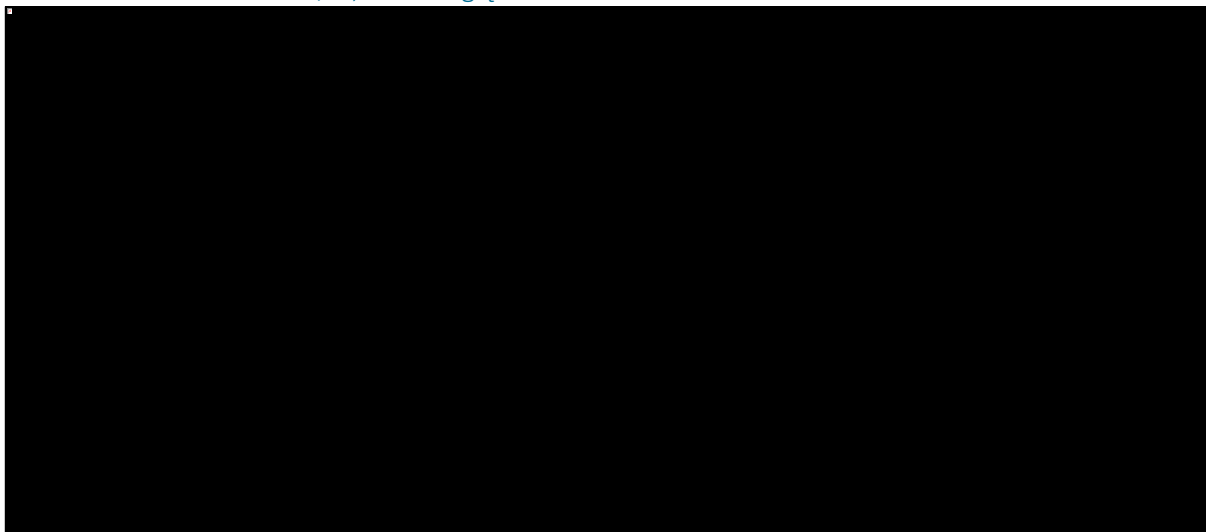
Wykres 7. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie 1. linii mBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; bez uwzględnienia RSS.



Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Wykres 8. Analiza minimalizacji kosztów, analiza zbiorcza dla obu wskaźników i komparatorów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; bez uwzględnienia RSS.



Szczegółową strukturę kosztów w podziale na wskazania oraz schematy leczenia przedstawia Tabela 30.

Tabela 30. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

Składowa kosztu	Koszty terapii jednej pacjentki			Różnica kosztów, Phesgo vs:	
	Phesgo	PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV	PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV
leczenie neoadiuwantowe eBC					
łącznie, w tym:	■	■	■	■	■
leki biologiczne	■	■	■	■	■
chemioterapia	■	■	■	■	■
podanie leków w programie	■	■	■	■	■
diagnostyka w programie	■	■	■	■	■
leczenie pierwszej linii mBC					
łącznie, w tym:	■	■	■	■	■
leki biologiczne	■	■	■	■	■
chemioterapia	■	■	■	■	■
podanie leków w programie	■	■	■	■	■
diagnostyka w programie	■	■	■	■	■

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Dodatkowo w kolejnej tabeli przedstawiono szczegółową strukturę kosztów w ramach analizy zbiorczej dla obu wskazań i komparatorów.

Tabela 31. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

Składowa kosztu	Koszty terapii jednej pacjentki		Różnica kosztów, Phesgo vs: PERT IV+TRAS SC/IV
	Phesgo	PERT IV+TRAS SC/IV	
Łączna populacja docelowa (neoadj. eBC + 1 linia mBC)			
Łącznie, w tym:	████████	████████	████████
leki biologiczne	████████	████████	████████
chemioterapia	████████	████████	██
podanie leków w programie	████████	████████	██
diagnostyka w programie	████████	████████	██

7.2 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktów leczniczych Phesgo 1200 mg/600 mg i Phesgo 600 mg/600 mg, przy których inkrementalny koszt pomiędzy porównywanymi technologiami wynosi 0 zł.

Ceny progowe wyznaczono ██████████

W oszacowaniach cen progowych dla wskazania mBC z uwzględnieniem RSS założono, ██████████

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Wyniki analizy progowej ceny produktów leczniczych Phesgo 1200 mg/600 mg i Phesgo 600 mg/600 mg netto oraz brutto przedstawiono w tabelach poniżej, w wariantach bez uwzględnienia RSS (Tabela 32) oraz z uwzględnieniem RSS (Tabela 33).

Tabela 32. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Phesgo; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

Porównanie	Phesgo vs PERT IV+TRAS SC		Phesgo vs PERT IV+TRAS IV	
	cena zbytu netto	cena hurtowa brutto	cena zbytu netto	cena hurtowa brutto
leczenie neoadiuwantowe eBC				
Progowa CZN Phesgo 1200/600 mg	████████	████████	████████	████████
Progowa CZN Phesgo 600/600 mg	████████	████████	████████	████████
leczenie pierwszej linii mBC				
Progowa CZN Phesgo 1200/600 mg	████████	████████	████████	████████
Progowa CZN Phesgo 600/600 mg	████████	████████	████████	████████

Tabela 33. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Phesgo; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

Porównanie	Phesgo vs PERT IV+TRAS SC		Phesgo vs PERT IV+TRAS IV	
	cena zbytu netto	cena hurtowa brutto	cena zbytu netto	cena hurtowa brutto
leczenie neoadiuwantowe eBC				
Progowa CZN Phesgo 1200/600 mg	████████	████████	████████	████████
Progowa CZN Phesgo 600/600 mg	████████	████████	████████	████████
leczenie pierwszej linii mBC				
Progowa CZN Phesgo 1200/600 mg	████████	████████	████████	████████
Progowa CZN Phesgo 600/600 mg	████████	████████	████████	████████

Dodatkowo przeprowadzono analizę zbiorczą dla obu wskaźników i komparatorów – wyniki zamieszczono w kolejnej tabeli (Tabela 34).

Tabela 34. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Phesgo; analiza podstawowa, z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS.

Porównanie	Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV, z RSS		Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV, bez RSS	
	cena netto	cena brutto	cena netto	cena brutto
Łączna populacja docelowa				
Progowa CZN Phesgo 1200/600 mg	■	■	■	■
Progowa CZN Phesgo 600/600 mg	■	■	■	■

8 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości wykonano w celu identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu ich wartości na wyniki końcowe analizy podstawowej. Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego Phesgo. Testowane parametry w ramach analizy deterministycznej przedstawiono w Rozdziale 5.2.

8.1 Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy drażliwości dla porównania Phesgo ze schematami leczenia PERT IV+TRAS SC oraz PERT IV+TRAS IV w populacji chorych z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi lub rozszanym HER2-dodatnim rakiem piersi, w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV (chore z eBC lub mBC); z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]				Różnica kosztów [zł]		Cena progowa netto Phesgo [zł]			
	Phesgo (PERT +TRAS SC)	w tym koszt Phesgo	PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV	Phesgo vs PERT IV+TRAS SC	Phesgo vs PERT IV+TRAS IV	1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC)	600/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC)	1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV)	600/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV)
leczenie neoadiuwantowe eBC										
podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Min. liczba cyklu leczenia (3)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Max. liczba cyklu leczenia (6)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Cena TRAS IV = ██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Cena TRAS IV = ██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Uwzgl. wsp. korygujących	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała (min.)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała (max)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
leczenie pierwszej linii mBC										
podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Bez dyskontowania	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Stała liczba cykli leczenia (50)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]				Różnica kosztów [zł]		Cena progowa netto Phesgo [zł]			
	Phesgo (PERT +TRAS SC)	w tym koszt Phesgo	PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV	Phesgo vs PERT IV+TRAS SC	Phesgo vs PERT IV+TRAS IV	1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC)	600/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC)	1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV)	600/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV)
Cena TRAS IV = [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena TRAS IV = [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uwzgl. wsp. korygujących	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ambulatoryjne podanie Phesgo w cyklach bez CTH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Horyzont 3 lata	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Horyzont 10 lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Masa ciała (min.)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Masa ciała (max)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – [REDACTED]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

8.2 Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Phesgo ze schematami leczenia PERT IV+TRAS SC oraz PERT IV+TRAS IV w populacji chorych z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi lub rozsiałym HER2-dodatnim rakiem piersi, w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV (chore z eBC lub mBC); bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]				Różnica kosztów [zł]		Cena progowa netto Phesgo [zł]			
	Phesgo (PERT/TRAS FDC)	w tym koszt Phesgo	PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV	Phesgo vs PERT IV+TRAS SC	Phesgo vs PERT IV+TRAS IV	1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC)	600/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC)	1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV)	600/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV)
leczenie neoadiuwantowe eBC										
Podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Min. liczba cyklu leczenia (3)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Max. liczba cyklu leczenia (6)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Cena TRAS IV = ██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Cena TRAS IV = ██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Uwzgl. wsp. korygujących	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała (min.)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała (max)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
leczenie pierwszej linii mBC										
Podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Bez dyskontowania	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Stała liczba cykli leczenia (50)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]				Różnica kosztów [zł]		Cena progowa netto Phesgo [zł]			
	Phesgo (PERT/TRAS FDC)	w tym koszt Phesgo	PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV	Phesgo vs PERT IV+TRAS SC	Phesgo vs PERT IV+TRAS IV	1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC)	600/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC)	1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV)	600/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV)
Cena TRAS IV = [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena TRAS IV = [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uwzgl. wsp. korygujących	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ambulatoryjne podanie Phesgo w cyklach bez CTH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Horyzont 3 lata	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Horyzont 10 lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Masa ciała (min.)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Masa ciała (max)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej [REDACTED]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

9 Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy

W odniesieniu do wnioskowanej interwencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 08/01/2021); zob. Tabela 37.

Tabela 37. Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy.

Koszt	leczenie neoadiuwantowe eBC		leczenie pierwszej linii mBC		łącna populacja (oba wskazania)	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Koszt stosowania wnioskowanej technologii (Phesgo)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt stosowania technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania	████████	████████	████████	████████	████████	████████
CZN Phesgo 1200/600 mg, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania	████████	████████	████████	████████	████████	████████
CZN Phesgo 600/600 mg, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania	████████	████████	████████	████████	████████	████████

* technologią opcjonalną o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (niższy koszt niż PERT IV+TRAS IV przy jednakowym efekcie zdrowotnym) były: strategia PERT IV+TRAS IV (we wskazaniu leczenia neoadiuwantowego) oraz PERT IV+TRAS SC (we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka piersi)

(zob. Rozdział 7.2).

10 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Phesgo (lek rekombinowany, zawierający pertuzumab i trastuzumab, do wstrzyknięcia podskórnego) u dorosłych pacjentek w terapii neoadiuwantowej u chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oraz leczenia pierwszej linii zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi. Produkt leczniczy Phesgo nie jest obecnie finansowany ze środków budżetowych. Aktualnie standardowym postępowaniem stosowanym i refundowanym w Polsce, odpowiadającym zastosowaniu dla wnioskowanej interwencji jest:

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznovy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

- leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią,
- leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania.

Wymienione powyżej terapie ujęte są w ramach wspólnego programu lekowego: „B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” (MZ 20/08/2021).

W związku z brakiem wykazania istotnych różnic w efektywności klinicznej między ocenianą interwencją a komparatorami (AKL Phesgo 2021), w analizie przyjęto technikę minimalizacji kosztów.

W ramach analizy kosztów uwzględniono koszty nabycia leków biologicznych i chemioterapii, a także koszty diagnostyki i podania leków w ramach programu. Nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych ze względu na brak istotnych różnic w częstości występowania AEs raportowanych u pacjentek otrzymujących ocenianą interwencję w porównaniu do częstości występowania AEs odnotowanych u chorych otrzymujących leczenie ocenianymi komparatorami.

Ponadto, w związku z obserwowanym w ostatnich kilku latach – wskutek wprowadzenia produktów biopodobnych – obniżeniem średniej ceny dożylnego trastuzumabu IV, w analizie uwzględniono kilka scenariuszy cenowych TRAS IV – podstawowy, oparty na najbardziej aktualnych danych NFZ z czerwca 2021 r. oraz dwa skrajnie konserwatywne warianty zakładające dalszą redukcję ceny biopodobnego trastuzumabu do poziomu [REDAKTOWANE]. Oba warianty cenowe były zaczerpnięte z raportu AOTMiT w sprawie uchylecia decyzji administracyjnej o objęciu refundacją leku Herceptin SC (OT.4320.14.2020), przy czym należy podkreślić, że w raporcie AOTMiT ceny te testowano jedynie jako warianty dodatkowe, a podstawowa cena TRAS IV w raporcie AOTMiT była wyższa niż przyjęta w niniejszej analizie.

W analizie podstawowej z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Phesgo, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników. [Redacted text block]

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych, a także dodatkowe przeszukiwanie na portalach internetowych zagranicznych agencji HTA (Rozdział 3). W ramach przeprowadzonego przeszukiwania nie odnaleziono badań spełniających przyjęte kryteria.

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 11.

11 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy przedstawiono w punktach poniżej:

- [Redacted list item 1]
- [Redacted list item 2]
- [Redacted list item 3]
- [Redacted list item 4]
- [Redacted list item 5]
- [Redacted list item 6]
- [Redacted list item 7]
- [Redacted list item 8]
- [Redacted list item 9]
- [Redacted list item 10]

12 Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Phesgo jest [REDACTED]

[REDACTED]

Zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka, [REDACTED]

[REDACTED]

Należy zaznaczyć, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Phesgo.

Warto podkreślić, że aktualnie zarówno w terapii przedoperacyjnej jak i leczeniu 1. linii mBC, pertuzumab podawany jest jedynie w infuzji dożylniej, trwającej 60 minut w dawce nasycającej i 30-60 minut w dawce podtrzymującej. Wprowadzenie leczenia produktem Phesgo, podawanego we wstrzyknięciu podskórnym w ciągu 8 minut w dawce nasycającej oraz 5 minut w dawce podtrzymującej, znacznie skróciłoby czas, który pacjentka musi poświęcić na otrzymanie kolejnej dawki leczenia. Warto również zwrócić uwagę, że zalecany czas obserwacji chorych po podaniu produktu leczniczego Phesgo pod kątem reakcji związanych ze wstrzyknięciem wynosi 30 min po zakończeniu podawania dawki nasycającej oraz 15 minut po zakończeniu podawania dawki podtrzymującej. Po podaniu produktu leczniczego Perjeta w schemacie PERT IV+TRAS SC lub PERT IV+TRAS IV, zalecana jest obserwacja pacjentki przez 30-60 minut

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

po zakończeniu każdej infuzji pertuzumabu (okres obserwacji powinien być zakończony przed każdą następującą infuzją trastuzumabu). Następnie po podaniu trastuzumabu IV konieczna jest obserwacja chorej przez co najmniej 6 godzin po zakończeniu podawania dawki nasycającej oraz przez 2 godziny po zakończeniu podawania dawki podtrzymującej. Podsumowując, w przypadku zastąpienia dotychczas stosowanych terapii produktem leczniczym Phesgo, czas wymagany na obserwację chorej po podaniu terapii ulega znacznemu skróceniu, co wpływa na komfort pacjentki.

13 Załączniki

13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, ocena jakości i ostateczna weryfikacja adaptacji raportu
[PRZYGOTOWANIE]	przygotowanie modelu obliczeniowego, opis metodyki, obliczenia, opis wyników, dyskusja
[OPIS WYNIKÓW]	opis metodyki, opis wyników, dyskusja, korekta i formatowanie tekstu
[OCENA JAKOŚCI]	ocena jakości raportu, weryfikacja adaptacji raportu

13.2 Czas do zakończenia leczenia PERT+TRAS+DOC (wskazanie mBC)

Tabela 38. Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii przez określoną liczbę cykli leczenia (krzywa TTOT na podst. badania CLEOPATRA; pierwsze 200 cykli).

cykl	% leczonych	cykl	% leczonych	cykl	% leczonych	cykl	% leczonych	cykl	% leczonych
1	100	1	100	1	100	1	100	1	100
2	100	2	100	2	100	2	100	2	100
3	100	3	100	3	100	3	100	3	100
4	100	4	100	4	100	4	100	4	100
5	100	5	100	5	100	5	100	5	100
6	100	6	100	6	100	6	100	6	100
7	100	7	100	7	100	7	100	7	100
8	100	8	100	8	100	8	100	8	100
9	100	9	100	9	100	9	100	9	100
10	100	10	100	10	100	10	100	10	100
11	100	11	100	11	100	11	100	11	100
12	100	12	100	12	100	12	100	12	100
13	100	13	100	13	100	13	100	13	100
14	100	14	100	14	100	14	100	14	100
15	100	15	100	15	100	15	100	15	100
16	100	16	100	16	100	16	100	16	100
17	100	17	100	17	100	17	100	17	100
18	100	18	100	18	100	18	100	18	100
19	100	19	100	19	100	19	100	19	100
20	100	20	100	20	100	20	100	20	100

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

cykl	% leczo- nych	cykl	% leczo- nych	cykl	% leczo- nych	cykl	% leczo- nych	cykl	% leczo- nych
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

13.3 Proponowany program lekowy

Tabela 39. Wnioskowane zmiany w programie lekowym B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)” (MZ 20/08/2021).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE LEKOWYM I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

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

Phesgo®

(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC) | w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC) w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

[REDACTED]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

[REDACTED]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Spis Tabel

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Phesgo.	18
Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Phesgo.	20
Tabela 3. Wnioskowane warunki finansowania produktu leczniczego Phesgo.	21
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi lub leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi – <i>PubMed</i>	23
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi lub leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi – <i>Embase</i>	23
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi lub leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi – <i>Cochrane Library</i>	24
Tabela 7. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	25
Tabela 8. Udział poszczególnych subpopulacji i komparatorów w zbiorczej analizie minimalizacji kosztów.	29
Tabela 9. Charakterystyki pacjentek wykorzystane w modelu ekonomicznym.	33
Tabela 10. Średnia masa ciała kobiet z rakiem piersi w Polsce.	33
Tabela 11. Cena jednostkowa (efektywna) produktu leczniczego Phesgo (wariant bez uwzględnienia RSS).	38
Tabela 12. Cena jednostkowa (efektywna) produktu leczniczego Phesgo (wariant z uwzględnieniem RSS).	38
Tabela 13. Cena jednostkowa (efektywna) pertuzumabu IV (Perjeta 420 mg) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem (SC lub IV).	39
Tabela 14. Cena jednostkowa (efektywna) trastuzumabu SC (Herceptin 600 mg) stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem.	39
Tabela 15. Ceny jednostkowe (efektywne) trastuzumabu IV i chemioterapii.	40
Tabela 16. Dawkowanie ocenianej interwencji i komparatorów.	40
Tabela 17. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1 do NFZ 136/2021).	43
Tabela 18. Koszt podania leków w przyjętych schematach leczenia (Phesgo, PERT IV+TRAS SC, PERT IV+TRAS IV).	43
Tabela 19. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi (zał. 2 do NFZ 136/2021).	44
Tabela 20. Współczynniki korygujące stosowane w programie leczenia raka piersi.	45
Tabela 21. Zestawienie kosztów cyklu terapii neoadiuwantowej eBC oraz leczenia mBC.	46
Tabela 22. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.	47
Tabela 23. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.	49

Phesgo®

(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Tabela 24. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	50
Tabela 25. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, analiza zbiorcza dla łącznej populacji docelowej (oba wskazania), z uwzględnieniem RSS.....	51
Tabela 26. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	53
Tabela 27. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	54
Tabela 28. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	54
Tabela 29. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, analiza zbiorcza dla łącznej populacji docelowej (oba wskazania), bez uwzględnienia RSS.	55
Tabela 30. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	57
Tabela 31. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	58
Tabela 32. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Phesgo; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	59
Tabela 33. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Phesgo; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.	59
Tabela 34. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Phesgo; analiza podstawowa, z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS.	60
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV (chore z eBC lub mBC); z uwzględnieniem RSS.....	61
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV (chore z eBC lub mBC); bez uwzględnienia RSS.	63
Tabela 37. Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy.	65
Tabela 38. Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii przez określoną liczbę cykli leczenia (krzywa TTOT na podst. badania CLEOPATRA; pierwsze 200 cykli).	70
Tabela 39. Wnioskowane zmiany w programie lekowym B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)” (MZ 20/08/2021).	72

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo.....	26
Wykres 2. Krzywa czasu pozostawania na leczeniu PERT+TRAS+DOC (na podst. <i>AE Perjeta 2015</i>).....	36
Wykres 3. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie neoadiuwantowe eBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; z uwzględnieniem RSS.....	52
Wykres 4. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie 1. linii mBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; z uwzględnieniem RSS.....	52
Wykres 5. Analiza minimalizacji kosztów, analiza zbiorcza dla obu wskazań i komparatorów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; z uwzględnieniem RSS.	53
Wykres 6. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie neoadiuwantowe eBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; bez uwzględnienia RSS.	56
Wykres 7. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie 1. linii mBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; bez uwzględnienia RSS.	56
Wykres 8. Analiza minimalizacji kosztów, analiza zbiorcza dla obu wskazań i komparatorów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; bez uwzględnienia RSS.	57

Piśmiennictwo

- AE Perjeta 2015** [redacted] i wsp. Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. Aestimo s.c. Kraków, 2015 r.
- AE Perjeta 2017** [redacted] i wsp. Analiza ekonomiczna. Perjeta (pertuzumab) w leczeniu neoadiuwantowym chorych na raka piersi. Aestimo s.c. Kraków, 2017 r.
- AKL Phesgo 2021** [redacted] i wsp. Phesgo (trastuzumab + pertuzumab) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy lub uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza kliniczna. Aestimo s.c. Kraków, 2021
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- APD Phesgo 2021** Kaczor MP i wsp. Phesgo (trastuzumab + pertuzumab) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy lub uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2021
- Baselga 2012** Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109-119. doi:10.1056/NEJMoa1113216
- BIA Phesgo 2021** [redacted] i wsp. Phesgo (trastuzumab + pertuzumab) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy lub uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza wpływu na budżet. Aestimo s.c. Kraków, 2021.
- Biskup 2014** Biskup M, Król H, Czesak J, Krupnik S, Bełkowska B, Żak M. Sprawność i niepełnosprawność kobiet w starszym wieku po amputacji piersi. *Gerontol Pol.* 2014; 3: 127-134
- ChPL Herceptin 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Herceptin. Aktualizacja opublikowana w dniu 21. kwietnia 2021 r., dostępna on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>
Data ostatniego dostępu: 20.05.2021 r.
- ChPL Perjeta 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Perjeta. Aktualizacja opublikowana w dniu 7. maja 2021 r., dostępna on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>
Data ostatniego dostępu: 20.05.2021 r.
- ChPL Phesgo 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Phesgo opublikowana w dniu 13. stycznia 2021 r., dostępna on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo>
Data ostatniego dostępu: 20.05.2021 r.
- Demuth 2018** Demuth A, Nowaczyk P, Czerniak U. Stan odżywienia oraz nawyki i preferencje żywieniowe kobiet leczonych z powodu nowotworu piersi. *Probl Hig Epidemiol.* 2018; 99(2): 172-179
- DGL 31/08/2021** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2021 r. opublikowany w związku z: § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 162/2020/DGL w sprawie

- określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe, oraz § 29 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 72/2021/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- Dostępny on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8047.html>
- EMA 2021** European Medicines Agency. Human medicines: highlights of 2020. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2020>
- Frączek 2004** Frączek J, Herman K, Łobaziewicz W. Wskaźnik masy ciała a przebieg okołoperacyjny u kobiet chorych na raka piersi. *Współczesna Onkologia*. 2004; 8(10): 483-488
- Gianni 2012** Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (*NeoSphere*): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(1):25-32. doi:10.1016/S1470-2045(11)70336-9
- Hojan 2013** Hojan K, Ozga-Majchrzak O, Liszka M. Wpływ regularnych ćwiczeń fizycznych na jakość życia kobiet w trakcie chemioterapii raka piersi. *Nowiny Lekarskie*. 2013; 82(3): 215-221
- Kozierkiewicz 2013** Kozierkiewicz A., Baza danych NFZ zawierająca zestawienie kosztów świadczeń dla podgrupy 2 835 chorych na raka piersi w okresie styczeń 2009 – lipiec 2012, materiały nieopublikowane - udostępnione bezpośrednio przez autora. Materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny
- Kruk 2007** Kruk J. Association of Lifestyle and Other Risk Factors with Breast Cancer According to Menopausal Status: A Case-Control Study in the Region of Western Pomerania (Poland). *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2007; 8: 513-524
- Lange 2014** Lange E et al. Wybrane zwyczaje żywieniowe kobiet ze złośliwym nowotworem piersi w zależności od ich wieku i masy ciała. *Probl Hig Epidemiol*. 2014. 95(2): 317-324
- MAHTA 2013** ██████████ (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.
- Matecka-Massalska 2012** Matecka-Massalska T, Chara K, Smolen A, Kurylcio A, Polkowski W, Lupa-Zatwarnicka K. Bioimpedance vector pattern in women with breast cancer detected by bioelectric impedance vector analysis. Preliminary observations. *Ann Agric Environ Med*. 2012;19(4):697-700.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 20/08/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
- NFZ 136/2021** Zarządzenie Nr 136/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 27 lipca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostępne online pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1362021dgl,7397.html>
- OT.4320.14.2020** Podskórne postacie trastuzumabu i rytuksymabu Opracowanie w sprawie uchylenia decyzji administracyjnej o objęciu refundacją leku. Nr: OT.4320.14.2020. Agencja Oceny Technologii

Phesgo®

(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

- Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Data ukończenia: 25 czerwca 2020 r
- Pacholczak 2016** Pacholczak R, Klimek-Piotrowska W, Kuzmiersz P. Associations of anthropometric measures on breast cancer risk in pre- and postmenopausal women—a case-control study. *J Physiol Anthropol.* 2016;35(1):7. doi:10.1186/s40101-016-0090-x
- PL Phesgo 2021** Projekt programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”
- Sripada 2021** Sripada K, Manjrekar S, Klein-Panneton K, Coombes M, Ferrario C. Subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for the treatment of metastatic breast cancer in Canada - a budget impact analysis. *Cancer Res.* 2021;81(4 SUPPL). doi:10.1158/1538-7445.SABCS20-PS9-55
- Szczepańska-Gieracha 2010** Szczepańska-Gieracha J, Malicka I, Figuła M, Rymaszewska J, Woźniewski M. Wpływ ośmiotygodniowego treningu nordic walking na jakość życia kobiet po mastektomii. *Onkologia Polska.* 2010;13(2):90–95
- Tan 2021** Tan AR, Im S-A, Mattar A, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (*FeDeriCa*): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *The Lancet Oncology.* 2021;22(1):85-97. doi:10.1016/S1470-2045(20)30536-2
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- von Minckwitz 2017** von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-131. doi:10.1056/NEJMoa1703643
- Wardley 2021** Wardley A, Canon J-L, Elsten L, et al. Flexible care in breast cancer. *ESMO Open.* 2021;6(1):100007. doi:10.1016/j.esmoop.2020.100007