



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Phesgo (pertuzumab + trastuzumab)
we wskazaniu:
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.46.2021

Data ukończenia: 19 listopada 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AE/AEs	zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT/ALT	aminotransferaza alaninowa
AKL	analiza kliniczna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AspAT/AST	aminotransferaza asparaginianowa
AUC0-21	pole pod krzywą stężenia leku w surowicy w dniach 0-21 (ang. Area Under the Curve)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSA	powierzchnia ciała człowieka (ang. body surface area)
CD	cena detaliczna
CDK4/6	kinaza 4/6 zależna od cyklin
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
Cmax	maksymalne stężenie leku w surowicy (ang. maximum serum concentration)
CTH	chemioterapia
Ctrough	minimalne stężenie leku w surowicy, mierzone przed podaniem kolejnej dawki (ang. serum trough concentration)
CUR	współczynnik użyteczności kosztów (ang. cost - utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DCIS	przedinwazyjny przewodowy rak piersi (ang. ductal carcinoma in situ)
FDC	lek złożony o ustalonej dawce (ang. fixed-dose combination)
DFS	przeżycie wolne od wznowy choroby (ang. disease-free survival)
eBC	wczesny (nieprzerzutowy) rak piersi (ang. early breast cancer)
EBM	medycyna oparta na dowodach (ang. evidence based medicine)
ECHO	echokardiografia
ECOG	skala oceny sprawności pacjenta Eastern Cooperative Oncology Group
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
ER	receptor estrogenowy
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAS	analiza całej populacji (ang. full analysis set)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)

G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górna granica normy
GM	średnia geometryczna (ang. geometric mean)
GMR	iloraz średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HCPQ	Healthcare Professional Questionnaires
HER2	receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2)
HER2+	nadekspresja receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
iDFS	przeżycie wolne od wznowy inwazyjnej (ang. invasive disease free survival)
IHC	badanie immunohistochemiczne
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to-treat)
IV	postać dożylna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricle ejection fraction)
mBC	zaawansowany (przerzutowy) rak piersi (ang. metastatic breast cancer)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MPZ	Mapa Potrzeb Zdrowotnych
MR	rezonans magnetyczny
MUGA	wielobramkowa angiografia radioizotopowa (ang. multi-gated acquisition scan)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for PharmacoEconomics
NHS	The National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OW	oddział wojewódzki
PAS	Patient Access Scheme
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCR	całkowita odpowiedź patologiczna (ang. pathologic complete response)
PERT	pertuzumab

PERT IV	pertuzumab stosowany dożylnie
PgR	receptor progesteronowy
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
PP	populacja zgodna z protokołem (ang. per protocol)
PPQ	Patient Preference Questionnaire
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	długość życia skorygowana o jakość (z ang. quality-adjusted life year)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 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 (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RMP	plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RTG	radiografia
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
SC	postać podskórna
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TASQ	Therapy Administration Satisfaction Questionnaire
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
Tmax	czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w surowicy
TRAS	trastuzumab
TRAS IV	trastuzumab stosowany dożylnie
TRAS SC	trastuzumab stosowany podskórnie
UCZ	urzędowa cena zbytu
USG	ultrasonografia
UE	Unia Europejska
UR	Uchwała Rady NFZ
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)

WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	18
3.2. Problem zdrowotny	19
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	26
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	26
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	49
4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa umieszczone w ChPL Phesgo	49

4.3.	Komentarz Agencji	51
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	54
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	59
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	64
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	64
5.4.	Komentarz Agencji	65
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	66
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	67
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy.....	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	76
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji.....	79
6.4.	Komentarz Agencji.....	80
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	81
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	82
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	83
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	87
11.	Kluczowe informacje i wnioski	89
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	96
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	99
14.	Źródła.....	100
15.	Załączniki.....	103

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.09.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1471.2021.19.AJA,
PLR.4500.1472.2021.19.AJA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Phesgo, Pertuzumabum + Trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 07613326036191,
 - Phesgo, Trastuzumabum + Pertuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 15 ml, kod EAN: 07613326036023
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- dawka 600 mg + 600 mg – ██████████
 - dawka 600 mg + 1200 mg – ██████████
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 20.09.2021 r., znak PLR.4500.1471.2021.19.AJA, PLR.4500.1472.2021.19.AJA (data wpływu do AOTMiT 20.09.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Phesgo, Pertuzumabum + Trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 07613326036191,
- Phesgo, Trastuzumabum + Pertuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 15 ml, kod EAN: 07613326036023

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego B.9 „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.10.2021, znak OT.4231.46.2021.MRd.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.10.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████ 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 nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza problemu decyzyjnego. AESTIMO. Wersja 1.1. Kraków 2021.
- ██████████ 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 nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. Kraków 2021.
- ██████████ 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 nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Kraków 2021.
- ██████████ 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 nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza wpływu na budżet płatnika. Wersja 1.1. Kraków 2021.
- Uzupełnienie do raportu HTA przesłane pismem z dnia 29.10.2021 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Phesgo, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 07613326036191, Phesgo, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 15 ml, kod EAN: 07613326036023														
Kod ATC	Kod ATC: L01XY02 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne														
Substancja czynna	pertuzumab + trastuzumab														
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)														
Dawkowanie	<p>Leczenie produktem leczniczym Phesgo powinno być rozpoczynane wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu leków przeciwnowotworowych. Produkt leczniczy Phesgo powinien być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego przygotowaną do leczenia anafilaksji oraz w warunkach pełnej i natychmiastowej dostępności urządzeń niezbędnych przy resuscytacji.</p> <p><u>Dawkowanie we wczesnym lub przerzutowym raku piersi</u></p> <p>Pacjenci leczeni produktem leczniczym Phesgo muszą mieć guz wykazujący ekspresję HER2, definiowaną jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) i (lub) współczynnik ≥ 2.0 w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH), oceniane za pomocą zwalidowanego testu.</p> <p>Aby zapewnić dokładność i odtwarzalność wyników, badanie musi zostać przeprowadzone w wyspecjalizowanym laboratorium, mogącym zapewnić walidację procedur badania.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dawka (niezależnie od masy ciała)</th> <th>Przybliżony czas trwania wstrzyknięcia podskórnego</th> <th>Czas obserwacji^{ab}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka nasycająca</td> <td>1200 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu</td> <td>8 minut</td> <td>30 minut</td> </tr> <tr> <td>Dawka podtrzymująca (co 3 tygodnie)</td> <td>600 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu</td> <td>5 minut</td> <td>15 minut</td> </tr> </tbody> </table> <p>^aNależy obserwować pacjentów pod kątem reakcji związanych z wstrzyknięciem leku i reakcji nadwrażliwości</p> <p>^bOkres obserwacji powinien rozpocząć się po podaniu produktu leczniczego Phesgo i zakończyć się przed jakimkolwiek następnym podaniem chemioterapii</p> <p>U pacjentów otrzymujących taksan podanie produktu leczniczego Phesgo powinno poprzedzać podanie taksanu.</p> <p>U pacjentów otrzymujących schematy oparte na antracyklinach, produkt leczniczy Phesgo należy podawać po ukończeniu całego schematu leczenia antracykliną</p> <p><u>Rak piersi z przerzutami</u> – Produkt leczniczy Phesgo należy podawać w skojarzeniu z docetakselem. Leczenie produktem leczniczym Phesgo można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności, nawet jeśli leczenie docetakselem zostało przerwane</p> <p><u>Rak piersi we wczesnym stadium</u> – W leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy Phesgo należy podawać przez 3 do 6 cykli w skojarzeniu z chemioterapią, w ramach pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi. W leczeniu adjuwantowym produkt leczniczy Phesgo należy podawać łącznie przez jeden rok (maksymalnie przez 18 cykli bądź do wystąpienia nawrotu choroby lub niemożliwych do opanowania działań toksycznych, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej), w ramach pełnego cyklu leczenia wczesnego raka piersi i niezależnie od czasu przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Leczenie powinno obejmować standardową chemioterapię opartą na antracyklinach i (lub) taksanach.</p> <p>Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego Phesgo. Może zajść potrzeba zakończenia leczenia produktem leczniczym Phesgo, według uznania lekarza.</p>				Dawka (niezależnie od masy ciała)	Przybliżony czas trwania wstrzyknięcia podskórnego	Czas obserwacji ^{ab}	Dawka nasycająca	1200 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu	8 minut	30 minut	Dawka podtrzymująca (co 3 tygodnie)	600 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu	5 minut	15 minut
	Dawka (niezależnie od masy ciała)	Przybliżony czas trwania wstrzyknięcia podskórnego	Czas obserwacji ^{ab}												
Dawka nasycająca	1200 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu	8 minut	30 minut												
Dawka podtrzymująca (co 3 tygodnie)	600 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu	5 minut	15 minut												
Droga podania	Podskórna														

<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Pertuzumab i trastuzumab są rekombinowanymi humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi klasy IgG1, których działanie jest ukierunkowane na receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2). Obie substancje wiążą się z konkretnymi subdomenami HER2 bez konkurencji ze sobą i mają uzupełniające się mechanizmy zaburzenia szlaku sygnałowego HER2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pertuzumab jest specyficznie ukierunkowany na domenę zewnątrzkomórkową dimeryzacji (subdomena II) HER2 i dzięki temu blokuje zależną do ligandu heterodimeryzację HER2 z innymi członkami rodziny HER, w tym receptorem nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), HER3 i HER4. W rezultacie pertuzumab hamuje sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch głównych szlaków sygnałowych: kinazy aktywowanej mitogenami (MAP) i kinazy 3 fosfoinozytolowej (PI3K). Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. • Trastuzumab wiąże się z subdomeną IV zewnątrzkomórkowej domeny białka HER2, aby zahamować niezależne od ligandu i zachodzące za pośrednictwem HER2 przekazywanie sygnału dotyczące proliferacji i przeżycia w ludzkich komórkach guza wykazujących nadekspresję HER2. <p>Ponadto, obie substancje są mediatorami cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). W warunkach in vitro zarówno pertuzumab, jak i trastuzumab wykazują działanie typu ADCC preferencyjnie wobec komórek guza wykazujących nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2.</p>
---	--

Źródło: ChPL Phesgo (data dostępu 15.11.2021)

Skróty: HER2 – receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Phesgo

<p>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>EU/1/20/1497/001 (1200 mg/600 mg) EU/1/20/1497/002 (600 mg/600 mg) Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020, EMA</p>
<p>Zarejestrowane wskazania do stosowania</p>	<p>Produkt leczniczy Phesgo jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy • leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy <p>Produkt leczniczy Phesgo jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.</p>
<p>Status leku sierocego</p>	<p>Nie</p>
<p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p>	<p>Produkt leczniczy oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza, że produkt Phesgo będzie dodatkowo monitorowany.</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>

Źródło: ChPL Phesgo (data dostępu 15.11.2021)

Skróty: HER2-dodatni – nadekspresja receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2, PSUR – okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. periodic safety update report), EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

W ChPL Phesgo w zakresie warunków lub ograniczeń dotyczących bezpieczeństwa i skutecznego stosowania produktu leczniczego, wskazano, iż podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w planie zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), przedstawionym w dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków (EMA);
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

W podsumowaniu planu zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) dla produktu leczniczego Phesgo, oprócz rutynowych środków minimalizacji ryzyka, zwrócono uwagę na istotne zagrożenia, które wymagają użycia specjalnych metod w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania zagrożenia, aby zapewnić bezpieczne przyjmowanie produktu leczniczego. Wśród istotnych zidentyfikowanych zagrożeń, dla których istnieją dostateczne dowody potwierdzające ich związek ze stosowaniem wnioskowanego produktu leczniczego wymieniono zastoinową niewydolność serca, dysfunkcję lewej komory serca i reakcje związane z podaniem. Wśród potencjalnych zagrożeń, w przypadku których ich związek ze stosowaniem leku Phesgo nie został jeszcze ustalony i wymaga dalszej oceny, wymienia się małowodzie w ciąży, brak skuteczności ze względu na immunogenność, błędy leków (zmienione bezpieczeństwo i skuteczność).

Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) w dokumencie dotyczącym najważniejszych informacji o leku zawarła ostrzeżenia związane z podawaniem leku Phesgo, wśród których wymieniono możliwość wystąpienia kardiomiopatii (niewydolność serca objawiającą się przewlekłą niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) z największym ryzykiem przy jednoczesnym podawaniu z antracyklinami), toksyczności zarodkowo-płodowej (śmierć zarodka i płodu oraz wady wrodzone) i toksyczności płuc (anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej)¹.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia produktem leczniczym Phesgo nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> dawka 600 mg + 600 mg – [REDACTED] dawka 600 mg + 1200 mg – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka dla dawki 600 mg x 600 mg	[REDACTED]

¹Highlights of Prescribing Information (HPI), Phesgo: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761170s000lbl.pdf

<p>Proponowany instrument dzielenia ryzyka dla dawki 600 mg x 1200 mg</p>	<p>[Redacted content]</p>
---	---------------------------

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

W tabeli poniżej przedstawiono treść wnioskowanego programu lekowego z zawężeniem do fragmentów odnoszących się do terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumanem.

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)
<p>Kryteria kwalifikacji wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi</p>	<p>[Redacted content]</p>
	<p>[Redacted content]</p>
	<p>[Redacted content]</p>
	<p>[Redacted content]</p>
	<p>[Redacted content]</p>
	<p>[Redacted content]</p>
	<p>[Redacted content]</p>
	<p>[Redacted content]</p>
	<p>[Redacted content]</p>
	<p>[Redacted content]</p>
	<p>[Redacted content]</p>
	<p>[Redacted content]</p>
	<p>[Redacted content]</p>
	<p>[Redacted content]</p>
	<p>[Redacted content]</p>

<p>Kryteria kwalifikacji przerzutowego raka piersi HER2- dodatniego</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Kryteria wykluczenia z programu</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>[Redacted text]</p>

	<p>[Redacted text]</p>
<p>Badania przy kwalifikacji</p>	<p>[Redacted text]</p>

	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie programu</p>	<p>[Redacted text]</p>

Skróty: AIAT/ALT – aminotransferaza alaninowa, AspAT/AST – aminotransferaza asparaginianowa, ECOG – skala oceny sprawności pacjenta, ECHO – echokardiografia, EKG – elektrokardiografia, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, OW – oddział wojewódzki, USG – ultrasonografia, RTG – radiografia, TK – tomografia komputerowa, MR – rezonans magnetyczny, HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2, ER – receptor estrogenowy, PgR –receptor progesteronowy, LVEF – frakcja wyrzutowa serca, CDK4/6 – kinaza 4/6 zależna od cyklin

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Phesgo definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”. [REDAKTOWANE]

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Lek Phesgo ma być objęty refundacją w ramach programu lekowego. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Phesgo w ocenianym wskazaniu [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 listopada 2021 r. produkt leczniczy Phesgo nie jest refundowany w Polsce. Ponadto obecnie w Polsce produkty lecznicze zawierające substancje czynne składające się na lek Phesgo tj. trastuzumab i pertuzumab refundowane są w ramach osobnych grup limitowych: 1147.0, Pertuzumab, 1082.0, Trastuzumabum. Lek Phesgo w przypadku objęcia go refundacją byłby pierwszym produktem leczniczym złożonym, dostępnym w ramach programu lekowego, którego składowe mają osobne grupy limitowe.

W przypadku katalogu A 1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” w podobnych przypadkach obserwuje się praktykę włączania produktu złożonego do grupy limitowej razem z jedną z substancji czynnych wchodzących w jego skład (przykład produktów złożonych z rozuwastatyny i ezetymibu, które znajdują się w grupie limitowej 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego, razem z produktami leczniczymi zawierającymi wyłącznie ezetymib). Z drugiej strony w ramach katalogu B. „Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego” widnieją osobne grupy limitowe dla produktów, które różnią się w składzie wyłącznie jedną substancją czynną:

- grupa limitowa 1135.6, Leki przeciwwirusowe: sofosbuwir, velpataswir, w skład której wchodzi produkt leczniczy Epclusa, tabl. powł., 400 + 100 mg zawierający substancje czynne Sofosbuvirum + Velpatasvirum,
- grupa limitowa 1135.7, Leki przeciwwirusowe - sofosbuwir, velpataswir, woksylaprewir, w skład której wchodzi produkt leczniczy Vosevi, tabl. powł., 400 + 100 + 100 mg zawierający substancje czynne Sofosbuvirum + Velpatasvirum + Voxilaprevirum.

Zgodnie z powyższym przykładem, różnica jednej substancji czynnej w składzie produktu nie skutkowałą utworzeniem wspólnej grupy limitowej dla powyższych produktów leczniczych.

Ponadto warto wspomnieć, że w ramach katalogu B listy refundacyjnej obserwowana jest praktyka tworzenia osobnych grup limitowych dla poszczególnych substancji czynnych/terapii skojarzonych, pomimo iż refundowane są substancje czynne o zbliżonej skuteczności jak np. inhibitory TNF (adalimumab, etanercept., infliksimab, golimumab), czy toksyny botulinowe (produkty Botox, Dysport i Xeomin). Natomiast grup limitowych zawierających różne substancje czynne jest niewiele i należą do nich:

- grupa limitowa 1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante, w skład której wchodzi substancje czynne: Turoctocogum alfa, Octocog alfa, Moroctocogum alfa, Lonococog alfa, Efmroctocogum alfa,
- grupa limitowa 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante, w skład której wchodzi substancje czynne: Nonacogum gamma (rDNA), Nonacog alfa, Eftrenonacogum alpha, Albutrepenonacogum alfa.

Tym samym wnioskowane utworzenie [REDAKTOWANE]

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Zaproponowana cena zbytu netto leku Phesgo 600 mg + 600 mg wynosi [REDAKTOWANE], a Phesgo 600 mg + 1200 mg wynosi [REDAKTOWANE]. Proponowana cena hurtowa brutto (CHB) wyniesie odpowiednio [REDAKTOWANE]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznań ICD-10 rak piersi (sutka) jest klasyfikowany pod kodem: C50.

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Przyczyny powstawania raka piersi są nadal nieznanne (u blisko 75% kobiet), ale istnieje wiele zidentyfikowanych czynników, które zwiększają ryzyko jego wystąpienia (m.in. płeć, wiek, obciążenie genetyczne i hormonalne, styl życia), szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi

Czynniki ryzyka
wiek - zachorowalność wzrasta po 35 r.ż., szczyt przypada na wiek 50-70 lat;
czynniki genetyczne: około 10% cechuje rodzinne występowanie raka piersi, szczególnie u krewnych 1. stopnia, ryzyko rozwoju nowotworu wzrasta, gdy nowotwór wystąpił przed 35 r.ż.; rak piersi uwarunkowany genetycznie może współwystępować z innym nowotworem np. jajnika, trzonu macicy, gruczołu krokowego lub jelita grubego. Przyczyną są mutacje genów BRCA1, BRCA2 i TP53. Ryzyko rozwoju raka piersi u nosicielek tych mutacji sięga 50-85%. Możliwe jest również występowanie zespołów dziedzicznych, w których występują rak piersi jak np. zespół Li i Fraumeniego, Lyncha II, Cowden, Peutza i Jeghersa, ataksja-teleangiektazja, Klinefeltera
czynniki hormonalne: wczesna pierwsza miesiączka oraz późna menopauza, brak potomstwa lub późne macierzyństwo; doustne środki antykoncepcyjne z estrogenami, długotrwała hormonalna terapia zastępcza;
otyłość: zwłaszcza u kobiet po menopauzie i brak aktywności fizycznej;
choroby proliferacyjne: zmiany rozrostowe typu hiperplazji zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi, a rozrost wewnątrzprzewodowy z atypią uważa się za stan przedrakowy;
wcześniejszy rak piersi: lub inne choroby rozrostowe piersi np. atypowa hiperplazja, przedinwazyjny rak zrazików piersi itd.;
dieta: zwiększone spożycie tłuszczów zwierzęcych oraz alkoholu, działanie ochronne prawdopodobnie wykazuje spożycie ubogotłuszczowych produktów mlecznych oraz pokarmów bogatych w wapń i witaminę D3;
promieniowanie jonizujące: ekspozycja na promieniowanie jonizujące, szczególnie np. radioterapia klatki piersiowej przed 30 r.ż.

Źródło: Krzemieniecki 2018

Klasyfikacja

Rak piersi dzieli się na dwie kategorie: przedinwazyjny lub naciekający.

Przedinwazyjny rak piersi (in situ)

- Rak przewodowy in situ (DCIS) jest zmianą przednowotworową – nie jest to jeszcze rak, ale może się rozwinąć i stać się naciekającą formą raka piersi. W tego typu nowotworze komórki nowotworowe znajdują się w przewodach mlekowych, ale nie rozprzestrzeniły się do zdrowej tkanki piersi. Śródnabłonkowa neoplazja zrazikowa (nazywana wcześniej rakiem zrazikowym in situ) występuje, gdy dochodzi do zmian w komórkach wyściełających zraziki. Wskazuje na zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi w przyszłości. Śródnabłonkowa neoplazja zrazikowa nie jest tak naprawdę stricte rakiem piersi i chociaż kobiety nim obciążone będą poddawane regularnej kontroli, większość nie zachoruje na raka piersi.

Naciekający rak piersi

- To nazwa nadana nowotworowi, który rozprzestrzenił się poza przewodami (naciekający przewodowy rak piersi) lub zrazikami (naciekający zrazikowy rak piersi). Można je dalej klasyfikować według ich typu histologicznego, np. rak cewkowy, śluzowy, rdzeniasty i brodawkowy, są rzadszymi podtypami raka piersi.

Podział raka piersi ze względu na zaawansowanie choroby:

Stopień zaawansowania nowotworu (w celu określenia rozmiaru i stopnia rozprzestrzenienia się guza) opisuje się sekwencją liter i liczb. W przypadku raka piersi istnieje pięć stopni oznaczonych cyframi rzymskimi od 0 do IV. Ogólnie ujmując, im niższe stadium, tym lepsze rokowanie.

System TNM uwzględnia:

- Jak duży jest nowotwór - rozmiar guza (T)
- Czy rak rozprzestrzenił się do węzłów chłonnych (N)
- Czy rozprzestrzenił się w miejsca odległe – przerzuty odległe (M)

Tabela 6. Szczegóły klasyfikacji TNM

Stopień 0. Przedinwazyjny nowotwór ograniczony do piersi (TisN0M0)		
Stopień I. Guz jest mały i ograniczony do tkanki piersi lub obecne są przerzuty raka w węzłach chłonnych w pobliżu piersi		
IA: Guz jest nie większy niż 20 mm i jest ograniczony do piersi (T1N0M0)	IB: Brak dowodów na obecność pierwotnego guza (T0) lub średnica guza nie przekracza 20 mm (T1), ale mikroprzerzuty (nie większe niż 2 mm) są obecne po tej samej stronie w obrębie I/II piętra węzłów chłonnych pachowych; węzły chłonne są ruchome (N1mi); brak odległych przerzutów (M0)	
Stopień II. Guz znajduje się w piersi lub w pobliskich węzłach chłonnych lub w piersi i węzłach chłonnych		
IIA: • Nie ma dowodów na obecność pierwotnego guza (T0) lub guz nie jest większy niż 20 mm średnicy (T1); występują przerzuty do węzła (węzłów chłonnych) pachowych po tej samej stronie, węzły chłonne są ruchome (N1); brak odległych przerzutów (M0) • Guz jest większy niż 20 mm, ale nie większy niż 50 mm średnicy (T2) i jest ograniczony do piersi (N0); brak odległych przerzutów (M0)	IIB: • Guz jest większy niż 20 mm, ale nie większy niż 50 mm średnicy (T2); występują przerzuty do węzłów chłonnych pachowych po tej samej stronie i węzły chłonne są ruchome (N1); nie występują przerzuty odległe (M0) • Guz ma średnicę większą niż 50 mm (T3) i jest ograniczony do piersi (N0); nie występują przerzuty odległe (M0)	
Stopień III. Guz rozprzestrzenił się z piersi do sąsiadujących węzłów chłonnych, do skóry piersi lub do ściany klatki piersiowej		
IIIA: • Nie ma dowodów na obecność pierwotnego guza (T0) lub guz nie jest większy niż 20 mm średnicy (T1) lub guz jest większy niż 20 mm, ale nie większy niż 50 mm średnicy (T2) lub guz jest większy niż 50 mm średnicy (T3); występują przerzuty do węzłów chłonnych pachowych po tej samej stronie w obrębie I / II piętra, węzły chłonne są nieruchome lub w pakietach (N2); brak odległych przerzutów (M0) • Guz ma średnicę większą niż 50 mm (T3); przerzuty występują w obrębie I / II piętra węzłów chłonnych pachowych i węzły chłonne są ruchome (N1); brak odległych przerzutów (M0)	IIIB: Guz (o dowolnym rozmiarze) naciekający na ścianę klatki piersiowej i / lub skórę (T4); węzły chłonne nie są zajęte (N0) lub obecne są przerzuty do węzłów chłonnych pachowych po tej samej stronie; węzły chłonne są ruchome (N1) lub węzły chłonne są nieruchome lub w pakietach (N2); brak przerzutów odległych (M0)	IIIC: Guz dowolnego stadium (dowolne T); przerzuty są obecne w węzłach chłonnych pachowych w obrębie III piętra po tej samej stronie, w węzłach piersiowych wewnętrznych z wyczuwalnym przerzutem do węzłów chłonnych pachowych w obrębie I/II piętra lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych po tej samej stronie (N2 lub N3); nie występują przerzuty odległe (M0)
Stopień IV. Nowotwór rozprzestrzenił się do innych narządów ciała (dowolne T dowolne N M1)		

Wczesny rak piersi

- Guz nie rozprzestrzenił się poza piersi i węzły chłonne pachowe (znany również jako rak piersi w stopniu 0-IIA).

Miejscowo zaawansowany rak piersi

- Guz rozprzestrzenił się do pobliskich tkanek lub węzłów chłonnych (stopień IIB-III).

Przerzutowy rak piersi

- Guz rozprzestrzenił się do innych części ciała, takich jak kości, wątroba lub płuca (stopień IV). Guzy w odległych miejscach nazywane są przerzutami.

Zaawansowany rak piersi

- Termin używany do opisanego zarówno miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi, jak i przerzutowego raka piersi.

Podtypy oparte na statusie receptora hormonalnego i ekspresji genu HER2

- Wzrost niektórych guzów jest stymulowany przez hormony: estrogeny i progesteron. Jest to bardzo istotne, czy nowotwór posiada receptor estrogenowy (ER) lub receptor progesteronowy (PgR), a także receptor HER2, gdyż biorą one udział w rozwoju komórek nowotworowych. Guzy, które nie mają

ER, PgR lub wysokich poziomów HER2 są określane jako nowotwory potrójnie ujemne. Guzy można sklasyfikować w podtypy na podstawie stanu receptora hormonalnego i HER2 w następujący sposób: luminalny A (ER- i PgR-dodatnie, HER2-ujemne), luminalny B (ER-i/lub PgR-dodatni, HER2-dodatnie lub ujemne), z nadekspresją HER2 (ER- i PgR-ujemne, HER2-dodatnie) i potrójnie ujemne (bazalne).

Wnioskowany program lekowy ma obejmować jednostki chorobowe przypisane do kodu ICD-10 C50. Zgodnie z Rewizją Dziesiątą Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych z 2008 r. kod C50 obejmuje:

C50 Nowotwór złośliwy piersi

- C50.0 Brodawka i otoczka brodawki sutkowej
- C50.1 Centralna część piersi
- C50.2 Kwadrant górny wewnętrzny piersi
- C50.3 Kwadrant dolny wewnętrzny piersi
- C50.4 Kwadrant górny zewnętrzny piersi
- C50.5 Kwadrant dolny zewnętrzny piersi
- C50.6 Część pachowa piersi
- C50.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie piersi
- C50.9 Pierś, umiejscowienie nieokreślone

Źródło: ESMO 2018, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 015/2020, ICD-10 2008

Epidemiologia

Rak piersi jest najczęściej występującym rakiem kobiecym w Europie, z szacowaną liczbą nowych zdiagnozowanych przypadków wynoszącą ponad pół miliona kobiet w 2018 r. Jest to również druga najczęstsza przyczyna zgonów związanych z rakiem u kobiet. Jedna na osiem europejskich kobiet przed osiągnięciem wieku 85 lat zachoruje na raka piersi. Około 80% przypadków raka piersi w Europie występuje u kobiet w wieku powyżej 50 lat.

Zgodnie z danymi Globocan, rak piersi jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych wśród kobiet w Polsce. W 2020 r. rak piersi stanowił ok. 24% (24 644 pacjentek) wszystkich nowych zachorowań na nowotwory złośliwe i ponad 16% (8 805 pacjentek) zgonów z powodu nowotworów złośliwych wśród płci żeńskiej bez ograniczeń wiekowych. Należy podkreślić, że rak piersi u mężczyzn jest schorzeniem bardzo rzadkim (na podstawie danych z Globocan nie jest możliwe dokładne oszacowanie zapadalności i śmiertelności, gdyż oscyluje ona w granicach ok. 1%).

Głównym źródłem polskich danych epidemiologicznych jest Krajowy Rejestr Nowotworów, zgodnie z którym w 2018 r. rak piersi był pierwszym pod względem zachorowalności oraz drugim po raku oskrzeli i płuca pod względem umieralności nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet w Polsce. W 2018 roku, u obu płci, zarejestrowano 19 023 nowych zachorowań na raka piersi (kobiety – 18 869, mężczyźni – 154) i 6970 zgonów z powodu tego nowotworu (kobiety – 6895, mężczyźni – 75). Rak piersi u mężczyzn występuje bardzo rzadko, a odsetek zgonów na nowotwory złośliwe piersi u mężczyzn w Polsce w 2018 r. wyniósł 0,1%.

Źródło: Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 015/2020, KRN 2018, Globocan 2020

Rokowanie

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania oraz szybkiego wdrożenia skutecznego leczenia. Około 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5-ciu lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV - <5% (średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%).

Nieleczony rak piersi nieuchronnie prowadzi do zgonu. Nowotwór może rosnąć szybko lub rozwijać się miejscowo i powoli, jednak w obu przypadkach doprowadza do destrukcji gruczołu, owrzodzeń i martwicy. W przypadku wystąpienia zakażenia lub masywnego krwawienia może dojść do śmierci chorej. Jeśli chora żyje dłużej, pojawiają się przerzuty odległe.

U około 20% pacjentek z rakiem piersi stwierdza się HER2-dodatni podtyp biologiczny tego nowotworu. Stan receptora HER2 określa się techniką immunohistochemiczną i klasyfikuje się jako ujemny (0, 1+) lub dodatni (3+),

wartości graniczne (2+) wymagają oceny liczby kopii genu HER2 metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH, fluorescence in situ hybridization). Podtyp HER2-dodatni raka piersi wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby, skróceniem czasu przeżycia do nawrotu choroby po radykalnym leczeniu oraz czasu całkowitego przeżycia chorych.

Źródło: Krzemieniecki 2018, Kruszwicka 2015

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego „B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” terapia produktem leczniczym Phesgo ma być stosowana u pacjentów:

- z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, kwalifikowanych do przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) leczenia raka piersi,
- z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, kwalifikowanych do leczenia I linii zaawansowanego raka piersi.

W trakcie prac nad AWA analitycy Agencji uzyskali dane z baz NFZ dotyczące liczby pacjentów stosujących pertuzumab refundowany w ramach programu lekowego B.9 u chorych w leczeniu neoadjuwantowym wczesnego raka piersi i w leczeniu I linii przerzutowego raka piersi. Zgodnie z uzyskanymi danymi liczba osób stosujących pertuzumab rosła stopniowo od roku 2016 z zauważalnym znacznym wzrostem liczby nowych pacjentów między rokiem 2019 a 2020, co mogło być spowodowane wprowadzeniem refundacji pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym w ramach programu lekowego B.9 od września 2019 r.

Z puli pacjentów stosujących pertuzumab w ramach programu lekowego B.9 w latach 2016-2020, odpowiednio: 106, 431, 752 i 1 170, 1399 z nich miało rozliczone świadczenie związane z diagnostyką w programie leczenia przerzutowego HER2+ raka piersi, co można definiować jako całkowitą liczbę pacjentów z przerzutowym rakiem piersi leczonych pertuzumabem. Natomiast 171 pacjentów leczonych pertuzumabem w 2019 r. i 1397 pacjentów leczonych w 2020 r. miało rozliczone świadczenie związane z diagnostyką w programie leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego HER2+ raka piersi.

Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 7. Dane NFZ w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach PL B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”	Rok				
	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba pacjentów stosujących PERT	142	545	889	1422	2699
Liczba pacjentów stosujących PERT w ramach leczenia I linii przerzutowego HER2+ raka piersi	106	431	752	1 170	1 399
Liczba pacjentów stosujących PERT w ramach leczenia neoadjuwantowego HER2+ raka piersi	-	-	-	171	1 397

Skróty: HER2-dodatni – nadekspresja receptora ludzkiego naskórkowego czynnik wzrostu typu 2; PERT – pertuzumab; PL – program lekowy

Ponadto z bazy danych NFZ uzyskano informacje na temat stosowania trastuzumabu podskórnego lub dożylnego w skojarzeniu z pertuzumabem, mając na uwadze zapisy programu lekowego B.9, które umożliwiają stosowanie pertuzumabu wyłącznie w powyższym skojarzeniu jako terapię anty-HER2 w ocenianych wskazaniach. Udziały poszczególnych schematów leczenia przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 8. Zmiany udziałów PERT IV+TRAS IV i PERT IV+TRAS SC w leczeniu I linii przerzutowego raka piersi w programie B.9

Terapia	lipiec 2018 – grudzień 2018	styczeń 2019 – grudzień 2019	styczeń 2020 – grudzień 2020
Odsetek pacjentów stosujących PERT IV + TRAS IV w ramach leczenia I linii przerzutowego HER2+ raka piersi	87,2%	61,0%	54,7%
Odsetek pacjentów stosujących PERT IV + TRAS SC w ramach leczenia I linii przerzutowego HER2+ raka piersi	12,8%	39,0%	45,3%

Tabela 9. Zmiany udziałów PERT IV+TRAS IV i PERT IV+TRAS SC w leczeniu neoadjuwantowego raka piersi w programie B.9

Terapia	wrzesień 2019 – grudzień 2019	styczeń 2020 – grudzień 2020
Odsetek pacjentów stosujących PERT IV + TRAS IV w ramach leczenia neoadjuwantowego HER2+ raka piersi	47,2%	38,0%
Odsetek pacjentów stosujących PERT IV + TRAS SC w ramach leczenia neoadjuwantowego HER2+ raka piersi	52,8%	62,0%

Jak wynika z dostępnych danych z okresu lipiec 2018-grudzień 2020 (od lipca 2018 r. do refundacji została prowadzona postać podskórna TRAS), w przypadku leczenia przerzutowego HER2+ raka piersi wprowadzenie do programu B. 9 formy podskórnej trastuzumabu skutkowało stopniowym zwiększaniem stosowania schematu PERT IV+TRAS SC przez pacjentów. Należy podkreślić, że udziały terapii PERT IV+TRAS IV pozostawały wyższe niż udziały terapii PERT IV+TRAS SC w każdym analizowanym roku.

Przechodząc do stosunku formy dożylniej i podskórnej trastuzumabu w leczeniu neoadjuwantowego HER2+ raka piersi, należy mieć na uwadze, że wszyscy pacjenci w momencie włączenia do leczenia mieli dostęp do dwóch form trastuzumabu, co przełożyło się na ogólną przewagę schematu PERT IV+TRAS SC nad PERT IV+TRAS IV w leczeniu neoadjuwantowym HER2+ wczesnego raka piersi w każdym analizowanym roku.

W tabeli poniżej przedstawiono częstości stosowania poszczególnych schematów leczenia z podziałem na miesiące w 2020 r. Z danych z ostatniego roku wynika, że udział schematu PERTIV+TRAS IV wzrósł pod koniec roku zarówno w terapii zaawansowanego jak i wczesnego raka piersi względem początku roku.

Tabela 10. Liczba i odsetek chorych stosujących poszczególne schematy terapii anty-HER2 wg danych NFZ

Parametr	2020 styczeń	2020 luty	2020 marzec	2020 kwiecień	2020 maj	2020 czerwiec	2020 lipiec	2020 sierpień	2020 wrzesień	2020 październik	2020 listopad	2020 grudzień
Liczba/udział pacjentów stosujących PERT IV+TRAST IV w ramach leczenia przerzutowego HER2+ raka piersi	307	300	330	309	313	345	324	310	324	340	324	408
	51,6%	50,6%	53,8%	52,0%	52,0%	55,4%	55,4%	55,2%	54,9%	57,6%	57,1%	59,8%
Liczba pacjentów stosujących PERT IV+TRAST SC w ramach leczenia przerzutowego HER2+ raka piersi	288	293	283	285	289	278	261	252	266	250	243	274
	48,4%	49,4%	46,2%	48,0%	48,0%	44,6%	44,6%	44,8%	45,1%	42,4%	42,9%	40,2%
Liczba pacjentów stosujących PERT IV+TRAST IV w ramach leczenia neoadjuwantowego HER2+ raka piersi	62	58	76	96	98	103	103	103	104	121	101	136
	32,3%	30,9%	32,2%	39,3%	40,7%	33,7%	36,4%	41,0%	37,3%	46,4%	41,4%	41,0%
Liczba pacjentów stosujących PERT IV+TRAST SC w ramach leczenia neoadjuwantowego HER2+ raka piersi	130	130	160	148	143	203	180	148	175	140	143	196
	67,7%	69,1%	67,8%	60,7%	59,3%	66,3%	63,6%	59,0%	62,7%	53,6%	58,6%	59,0%

Skróty: HER2-dodatni – nadekspresja receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; PERT IV– pertuzumab stosowany dożylnie; TRAS IV – trastuzumab stosowany dożylnie; TRAS SC– trastuzumab stosowany podskórnie.PL – program lekowy

W ramach pracy nad zleceniem otrzymano jedną opinię ekspercką przygotowaną przez dr n. med. Joannę Streb, Konsultant Wojewódzką w dziedzinie onkologii klinicznej. Oszacowania eksperta co do liczebności populacji docelowej przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Liczebność populacji w ocenie eksperta klinicznego

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło informacji, że dane są szacunkami własnymi
Chore (lub chorzy) na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi, kwalifikujące się do przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) leczenia raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią*	ok. 1800	1600	Teoretycznie oceniana technologia mogłaby być stosowana u 100% osób z danej populacji, gdyż zawiera te same substancje aktywne. Biorąc pod uwagę stosunkowo krótki czas stosowania pert+trast+cht w leczeniu neoadjuwantowym (średnio 4 cykle) oceniana technologia mogłaby być stosowana głównie u nowowłączanych pacjentek. Proces włączania pacjentów wnioskowaną technologią do refundacji będzie rozłożony w czasie i szacuję, że odsetek osób u których technologia byłaby stosowana będzie wzrastać od ~75% do 100% w ciągu kilku lat od momentu refundacji.	Statystyki NFZ – pacjenci leczeni pertuzumabem w ramach programu lekowego B.9 (...) + szacunki i obserwacje własne.
Chore (lub chorzy) na HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi, kwalifikujące się do leczenia I linii zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem*	ok. 700	500	Teoretycznie oceniana technologia mogłaby być stosowana u 100% osób z danej populacji, gdyż zawiera te same substancje aktywne. Biorąc pod uwagę stosunkowo długi czas stosowania pert+trast+doc w leczeniu przerzutowego raka piersi (średnio 20 cykli) oceniana technologia mogłaby być stosowana zarówno u pacjentek nowych, jak i znajdujących się w terapii (zgodnie z charakterystyką produktu wnioskowanej technologii zmiana leczenia na wnioskowaną technologię jest dopuszczalna). Proces włączania pacjentów wnioskowaną technologią po refundacji będzie rozłożony w czasie i szacuję, że odsetek osób u których technologia byłaby stosowana będzie wzrastać od ~90% do 100% w ciągu kilku lat od momentu refundacji.	j.w.

*szczegółowe charakterystyka opisana kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 16.11.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej. Z uwagi na specyfikę analizowanego problemu decyzyjnego, tj. wnioskowane wprowadzenie do refundacji nowej postaci obecnie stosowanej i refundowanej terapii antyHER2 pertuzumabem i trastuzumabem, w wytycznych poszukiwano zaleceń dotyczących drogi podania/postaci terapii anty-HER2 we wnioskowanych wskazaniach.

Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- amerykańskie:
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines>);
- brytyjskie:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);

Korzystano również z wyszukiwarki google. Na potrzeby niniejszego raportu opisano 12 dokumentów, w tym 1 wytyczne polskie. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd zaleceń dotyczących drogi podania terapii pertuzumab + trastuzumab u chorych na HER2-dodatniego raka piersi wczesnego (leczenie neoadiuwantowe) i zaawansowanego (I linia leczenia systemowego)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane dotyczące drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem
Rekomendacje polskie	
PTOK 2020	<p><u>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wczesny rak piersi, leczenie okołoperacyjne: trastuzumab należy podawać IV lub SC; w odniesieniu do pertuzumabu uwzględniono podanie IV • zaawansowany rak piersi: w schematach stosowanych w I linii uwzględniono wyłącznie postaci IV trastuzumabu i pertuzumabu <p><u>Jakość naukowych dowodów:</u></p> <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C — Wskazania określone indywidualnie</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
NCCN 2021 v.8	<p><u>Wytyczne postępowania klinicznego w raku piersi</u></p> <p>Dodatkowe uwagi dla osób otrzymujących systemową terapię celowaną HER2.</p> <p>Preparat zawierający pertuzumab, trastuzumab i hialuronidazę-zzxf* do stosowania we wstrzyknięciach podskórnych może być stosowany w każdym wskazaniu, w którym dożylnie preparaty pertuzumabu i trastuzumabu są podawane w ramach leczenia systemowego; pertuzumab i trastuzumab z hialuronidazą-zzxf do stosowania we wstrzyknięciach podskórnych podawane są w innych dawkach i w inny sposób niż produkty dożylnie (zalecenie dotyczy zarówno schematów terapii przedoperacyjnej jak i zaawansowanego raka piersi).</p> <p>* nazwa produktu leczniczego Phesgo w USA brzmi: „pertuzumab, trastuzumab, hialuronidaza-zzxf”; w ChPL obowiązującej w UE hialuronidaza wymieniana jest natomiast wyłącznie wśród substancji pomocniczych</p> <p><u>Kategoria dowodów i konsensusu NCCN:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane dotyczące drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem
	<p>1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</p> <p>2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</p> <p>2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</p> <p>3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>
NCCN 2020	<p><u>Wytyczne dotyczące priorytetyzacji, leczenia i selekcji chorych na raka piersi w trakcie pandemii COVID-19</u> Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania terapii onkologicznych.</p>
Międzynarodowy Konsensus St Gallen 2021	<p><u>Dobór terapii systemowych i miejscowych dla chorych na wczesnego raka piersi</u> Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anti-HER2.</p>
NICE 2021a	<p><u>Ścieżki postępowania u chorych na wczesnego i miejscowo-zaawansowanego raka piersi</u> Brak odniesienia do postaci/drogi podania zalecanych terapii anti-HER2.</p>
NICE 2021b	<p><u>Ścieżki postępowania u chorych na zaawansowanego raka piersi</u> Brak odniesienia do postaci/drogi podania zalecanych terapii anti-HER2.</p>
ESMO 2021	<p><u>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnozowania, określania stopnia zaawansowania i leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem piersi</u> Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anti-HER2.</p>
ESMO 2020a	<p><u>Wytyczne międzynarodowego konsensusu dotyczące zaawansowanego raka piersi</u> Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anti-HER2.</p>
ESMO 2020b	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania u chorych na raka piersi w związku z pandemią CO-VID-19</u> W rekomendacjach dotyczących leczenia przerzutowego raka piersi zaznaczono, że w przypadku wskazań do CHT preferowane powinny być doustne postaci leków, w celu ograniczenia kontaktu chorych ze szpitalem.</p>
ESMO 2019	<p><u>Wytyczne postępowania u chorych na wczesnego raka piersi</u> Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anti-HER2.</p>
ASCO 2021	<p><u>Wytyczne dotyczące chemioterapii neoadjuwantowej, terapii hormonalnej i terapii celowanej w raku piersi</u> Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anti-HER2.</p>
ASCO 2018	<p><u>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące systemowego leczenia pacjentów z zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi</u> Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anti-HER2.</p>

W najnowszych wytycznych NCCN wskazano, że złożony produkt leczniczy, zawierający pertuzumab, trastuzumab i hialuronidazę w postaci FDC do podań podskórnych może być stosowany w każdym wskazaniu, w którym dożylne preparaty pertuzumabu i trastuzumabu są podawane w ramach leczenia systemowego. Natomiast w wytycznych PTOK z 2020 r. wskazano, że we wczesnym raku piersi, w ramach leczenia okołoperacyjnego zalecany jest trastuzumab w postaci IV lub SC i pertuzumab w postaci IV. W zaawansowanym raku piersi w schematach stosowanych w I linii uwzględniono wyłącznie postaci IV trastuzumabu i pertuzumabu. Należy jednak zaznaczyć, że wytyczne powstały przed rejestracją leku Phesgo w UE. W pozostałych wytycznych nie odniesiono się do analizowanego produktu leczniczego, nie wskazywano również właściwej, zalecanej ani preferowanej drogi podania terapii anti-HER2.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej		
rak piersi HER2-dodatni we wczesnym stadium – leczenie neoadjuwantowe		
Interwencje stosowane obecnie	Odsetek stosujących aktualnie	Odsetek stosujących w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii
pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym w formie dożylnej raz na 3 tygodnie*	15%	5%

Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej		
pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym w formie podskórnej**	85%	20%
rak piersi HER2-dodatni z przerzutami – leczenie I linii		
pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym w formie dożylniej raz na 3 tygodnie*	40%	4%
pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym w formie podskórnej**	60%	6%

*w skojarzeniu z chemioterapią

**w skojarzeniu z docetakselem

W opinii dr Streb *nie można wskazać technologii najskuteczniejszej. Niezależnie od użytej formy (dożylniej lub podskórnej) trastuzumabu skuteczność pozostaje taka sama, zarówno pod względem stężenia leku jak i czasu przeżycia chorych (badanie rejestracyjne HannaH – BO22227). Ponadto warto zauważyć, że zgodnie z badaniem rejestracyjnym typu non-inferiority wnioskowanej technologii (Tan AR i wsp. Lancet Oncol 2021; 22: 85-97) odsetek tpCR w przypadku terapii wnioskowanej (59,7%) był niemal identyczny jak w przypadku terapii pert+trast w formie dożylniej.*

W opinii Pani doktor średni czas stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z pertuzumabem w leczeniu neoadjuwantowym HER2-dodatniego raka piersi wynosi średnio 4 cykle, a w leczeniu I linii raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami 21 cykli. Czas leczenia nie zależy od postaci leku.

Odpowiedzi ekspertki na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Odpowiedzi ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego

Zagadnienie	Odpowiedź dr n. med. Joanny Streb, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianych wskazaniach?	
<ul style="list-style-type: none"> rak piersi HER2-dodatni we wczesnym stadium – leczenie neoadjuwantowe, u osób kwalifikujących się do terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią 	<p><i>Schemat pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym w formie dożylniej raz na 3 tygodnie – podanie leku wymaga wkłuwania się do żył pacjentek, często zakładania portów żylnych (u pacjentek ze złym stanem żył), każdorazowo ważenia pacjentki i przeliczania dawki. Cały proces jest czasochłonny – podanie dawki nasycającej w tym schemacie wraz z czasem obserwacji to ponad 9 godzin, w przypadku dawki podtrzymującej 4 godziny. Taki schemat leczenia jest obciążający dla ośrodka – pacjentki przebywają dłużej na oddziale, co wpływa na organizację pracy personelu medycznego, zwiększanie kolejek i generuje większe koszty poprzez większe zużycie drobnego sprzętu medycznego</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> rak piersi HER2-dodatni z przerzutami – leczenie I linii, u osób kwalifikujących się do terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem 	<p><i>j.w. – dodatkowo dla chorych w długim procesie leczenia, a o takich tu mowa, podanie dożylnie jest bardzo obciążające i często wręcz nie jest wskazane.</i></p> <p><i>Warto też wziąć pod uwagę kontekst sytuacji epidemiologicznej – dłuższy czas podania i obserwacji w przypadku aktualnie dostępnych technologii medycznych, a co za tym idzie dłuższy czas przebywania pacjentek na oddziale zwiększa ryzyko zakażenia zarówno pacjentek jak i personelu.</i></p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?	
<ul style="list-style-type: none"> rak piersi HER2-dodatni we wczesnym stadium – leczenie neoadjuwantowe, u osób kwalifikujących się do terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią 	<p><i>np. systemowe umożliwienie leczenia onkologicznego w warunkach domowych</i></p> <p><i>W takim kontekście oceniania technologia ma wiele zalet – podanie podskórne w warunkach domowych może przełożyć się na krótsze kolejki w szpitalach; Phesgo to jedna fiołka z preparatem do podania podskórnego zatem lek jest łatwiejszy w przygotowaniu do pobrania, a to pośrednio może odciążać apteki szpitalne, i zmniejszać ilość zużytego drobnego sprzętu medycznego.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> rak piersi HER2-dodatni z przerzutami – leczenie I linii, u osób kwalifikujących się do terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem 	<p><i>j.w.</i></p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, pacjenci objęci wskazaniem wnioskowanym mają już dostęp do refundowanej terapii skojarzonej pertuzumabem

i trastuzumabem w ramach programu lekowego B.9 Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50). Powyższe substancje czynne są obecnie refundowane w ramach oddzielnych preparatów:

- w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych
 - 1 produkt leczniczy zawierający pertuzumab: Perjeta
 - 11 produktów leczniczych zawierających trastuzumab: Herceptin, Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant, Trazimera, Zercepac
- w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych
 - 1 produkt leczniczy zawierający trastuzumab: Herceptin.

Ponadto w ramach programu lekowego B.9 w ramach leczenia wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi dostępna jest terapia przedoperacyjna (neoadjuwantowa) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią, a w ramach leczenia I linii przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi dostępna jest terapia trastuzumabem łącznie z chemioterapią, hormonoterapią lub samodzielnie, trastuzumabem emtanzyną oraz lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną. W przypadku przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi kryteria kwalifikacji do leczenia I linii powyższymi terapiami są takie same z tą różnicą, że:

- pertuzumab łącznie z trastuzumabem i decetaksem w przypadku gdy wcześniej była stosowana terapia przedoperacyjna trastuzumabem +/- pertuzumabem lub uzupełniająca trastuzumabem, podaje się jeśli czas od jej zakończenia do nawrotu wyniesie powyżej 12 miesięcy;
- trastuzumab łącznie z chemioterapią, hormonoterapią lub samodzielnie w I linii leczenia stosuje się u chorych, które nie otrzyłyby trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym lub uzupełniającym,
- trastuzumab emtanzyna i lapatynib z kapecytabiną w I linii leczenia mogą być stosowane tylko, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca trastuzumabem i czas od jej zakończenia do nawrotu wynosi nie więcej niż 12 miesięcy. Ponadto dopuszczalne jest kwalifikowanie chorych z nawrotem podczas uzupełniającego leczenia trastuzumabem do stosowania trastuzumabu emtazyny i lapatynibu z kapecytabiną w I linii leczenia przerzutowego nowotworu.

Natomiast w przypadku wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi kryteria kwalifikacji do przedoperacyjnej terapii trastuzumabem są szersze od kryteriów kwalifikacji do terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Phesgo (pertuzumab+trastuzumab) w analizowanej populacji wskazał terapię skojarzoną pertuzumabem i trastuzumabem stosowaną z użyciem dwóch osobnych produktów obecnie refundowanych w analizowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania dożylnego; • pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania podskórnego <p>– w skojarzeniach z chemioterapią, identycznych do zdefiniowanych dla wnioskowanej interwencji (tj. w skojarzeniu ze standardową chemioterapią neoadjuwantową u chorych na wczesnego raka piersi oraz w skojarzeniu z docetaksem w I linii leczenia choroby zaawansowanej)</p>	<p><i>Wnioskowana technologia medyczna, tj. terapia złożonym produktem leczniczym Phesgo (pertuzumab/trastuzumab FDC), w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie stanowić dodatkową opcję skojarzonej terapii pertuzumabem i trastuzumabem, dokładnie w tych samych wskazaniach, w których oba wymienione leki anty-HER2 są obecnie refundowane (tj. zgodnie z obecnymi wskazaniami refundacyjnymi pertuzumabu, który jest stosowany zawsze w skojarzeniu z trastuzumabem). Wobec tego terapia wnioskowanym lekiem będzie zastępować wyłącznie terapię skojarzoną pertuzumab + trastuzumab prowadzoną z zastosowaniem obecnie refundowanych preparatów jednoskładnikowych zawierających pertuzumab i trastuzumab.</i></p> <p><i>Obecnie wykaz leków refundowanych obejmuje jeden produkt leczniczy zawierający pertuzumab, w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych (IV) oraz 11</i></p>	<p>Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wyboru komparatora.</p>

	<p><i>produktów zawierających trastuzumab, w tym 10 przeznaczonych do infuzji IV i jeden do wstrzykiwań SC (...).</i></p> <p><i>Wszystkie wymienione produkty lecznicze są objęte refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” (załącznik B.9. do aktualnego wykazu leków refundowanych; MZ 20/08/2021) i mogą być stosowane w ramach skojarzonej terapii pertuzumabem i trastuzumabem we wskazaniach wnioskowanych dla leku Phesgo.</i></p>	
--	--	--

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy. Wartości istotne statystycznie (IS) zaznaczono pogrubioną czcionką.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej 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 populacji chorych na wczesnego lub zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi. Ponadto w AKL wskazano, że poza oceną skuteczności i bezpieczeństwa analiza kliniczna obejmuje porównawczą ocenę profilu farmakokinetycznego oraz ocenę dodatkowych korzyści związanych z nową drogą podania.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Kobiety lub mężczyźni z rozpoznaniem inwazyjnego, HER2-dodatniego raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi, z wysokim ryzykiem wznowy; zaawansowanego raka piersi, tj. raka uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania; wcześniej nieleczonego. 	<ul style="list-style-type: none"> wczesny HER2-dodatni rak piersi bez obecności czynników wysokiego ryzyka wznowy (takich jak pierwotna nieoperacyjność guza, zajęte węzły chłonne, ujemny stan receptorów hormonalnych), stanowiących wskazania do zastosowania skojarzonej terapii pertuzumabem i trastuzumabem; zaawansowany HER2-dodatni rak piersi, w progresji po pierwszej lub kolejnych liniach leczenia systemowego; 	Brak uwag.
Interwencja	<p>Leczenie pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie preparatu złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu ze standardową chemioterapią neoadiuwantową [wczesny rak piersi]; w skojarzeniu z docetakselem [zaawansowany rak piersi]. 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych; dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL Phesgo; 	Wnioskodawca wskazał, że poszerzył definicję interwencji w przeglądzie systematycznym o terapię adjuwantową z uwagi na specyfikę problemu decyzyjnego. Jednakże należy mieć na uwadze, że wniosek nie dotyczy zastosowania leku Phesgo w terapii adjuwantowej raka piersi.
Komparatory	<p>Leczenie pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie odrębnych preparatów:</p> <ul style="list-style-type: none"> pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania dożylnego; pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania podskórnego; <p>w skojarzeniach z chemioterapią analogicznie jako zdefiniowano przy opisie interwencji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych; dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL Perjeta i/lub Herceptin; 	Brak uwag.
Punkty końcowe	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite / śmiertelność (OS); 	Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od wznowy choroby (DFS) [wczesny rak piersi]; przeżycie wolne od wznowy inwazyjnej (iDFS) [wczesny rak piersi]; przeżycie wolne od progresji (PFS); całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) [wczesny rak piersi]; odpowiedź kliniczna (co najmniej częściowa); jakość życia. Profil farmakokinetyczny (ocena ekspozycji na substancje czynne). Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane; immunogenność. Ocena drogi podania: <ul style="list-style-type: none"> korzyści pozakliniczne z perspektywy pacjentek (wszystkie wyniki raportowane w badaniach); korzyści pozakliniczne z perspektywy personelu medycznego (wszystkie wyniki raportowane w badaniach). Wyniki wstępne (analizy śródkresowe) uwzględniano tylko w przypadku braku wyników analizy głównej danego badania.	do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności, bezpieczeństwa, profilu farmakokinetycznego ani oceny drogi podania). Nie uwzględniano wyników wstępnych, tj. analiz śródkresowych, jeżeli były dostępne wyniki analizy głównej z danego badania. Nie uwzględniano doniesień konferencyjnych poprzedzających artykuł pełnotekstowy, nie zawierających nowych/dodatkových wyników w stosunku do publikacji pełnotekstowej (w przypadku badań opublikowanych).	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym – pragmatyczne); badania kliniczne z grupą kontrolną bez randomizacji (w tym – pragmatyczne); badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (w tym badania oparte na rejestrach) [ocena efektywności praktycznej]; badania kliniczne bez grupy kontrolnej [wyłącznie do poszerzonej oceny bezpieczeństwa] 	<ul style="list-style-type: none"> badania przedkliniczne (modele zwierzęce, <i>in vitro</i>, <i>in silico</i>) opisy przypadków; analizy ekonomiczne; opracowania wtórne 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania opublikowane; badanie nieopublikowane (pod warunkiem dostępności wyników z innych źródeł – w rejestrach badań klinicznych, doniesieniach konferencyjnych i/lub udostępnienia niepublikowanego raportu z badania przez Zleceniodawcę analizy) publikacje w języku polskim i angielskim 	-	Brak uwag.

Skróty: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

Ponadto do analizy klinicznej włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa leczenia produktem skojarzonym, zawierającym pertuzumab i trastuzumab w postaci do podań podskórnych (SC), pod warunkiem, że autorzy powyższych publikacji określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca postanowił uwzględnić również informacje o bezpieczeństwie terapii lekiem Phesgo znajdujące się na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), a także w opisach rejestrów chorych i analizach postmarketingowych, o ile były one dostępne.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline przez Pubmed, EMBASE przez Elsevier oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Korzystano również z piśmiennictwa odnalezionych doniesień naukowych. W celu identyfikacji nieopublikowanych badań kontaktowano się z producentem ocenianego leku oraz dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu). Przeszukano również doniesienia z konferencji i kongresów następujących towarzystw naukowych: European Society for Medical Oncology, American Society of Clinical Oncology, San Antonio Breast Cancer Symposium oraz serwis internetowy producenta wnioskowanego leku, udostępniający materiały konferencyjne: Roche's International Medical Congress Platform (MEDICALLY). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 6 lipca 2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatora w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono dwa badania kliniczne z randomizacją FeDeriCa i PHranceSCa, których wyniki przedstawiono w następujących źródłach:

- badanie FeDeriCa: Tan 2021 (publikacja główna z suplementem i protokołem badania), Wang 2021 (publikacja dodatkowa), Im 2021 (poster konferencyjny);
- badanie PHranceSCa: O'Shaughnessy 2021 (publikacja główna z suplementami), EU CTR 2018-002153-30 (rekord z rejestru europejskiego, zawierające wyniki dla dodatkowych punktów końcowych i uzupełniające informacje dotyczące metodyki badania), (rekord z rejestru FDA, w tym załączony protokół badania, źródło uzupełniających informacji dotyczących metodyki).

W ramach wyszukiwania opracowań wtórnych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano skróconą charakterystykę badania FeDeriCa oraz badania PHranceSCa. Szerszy opis badań pierwotnych włączonych do analizy znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.

Tabela 17. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
FeDeriCa (Tan 2021, Wang 2021, Im 2021) NCT03493854 <u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche i Genentech	<u>Typ badania:</u> wieloosrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, przeprowadzone w schemacie grup równoległych <u>Interwencja:</u> pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych – preparat złożony; dawka nasycająca 1200/600 mg, dawki podtrzymujące 600/600 mg, stosowane co 3 tygodnie <u>Komparator:</u> pertuzumab + trastuzumab do wlewów dożylnych – osobne preparaty; dawka nasycająca 840 mg + 8 mg/kg, dawki podtrzymujące 420 mg + 6 mg/kg <u>Schemat leczenia:</u> terapia neoadjuwantowa (8 cykli chemioterapii, w tym w cyklach 5-8 dodanie terapii anty-HER2) + leczenie chirurgiczne + 14 cykli terapii adjuwantowej anty-HER2 i pooperacyjna hormonoterapia u chorych	<u>Kryteria włączenia (główne):</u> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat, • rozpoznanie inwazyjnego raka piersi, HER2-dodatniego (3+ w IHC i/lub amplifikacja HER2 w ISH, przy stosunku liczby kopii genu HER2 do liczby sygnałów kopii chromosomu 17 ≥ 2) potwierdzony przez centralne laboratorium przed włączeniem do badania, • rak miejscowo zaawansowany, zapalny (pod warunkiem możliwości wykonania biopsji gruboigłowej) lub wczesny, jednostronny, • guz pierwotny > 2 cm średnicy lub zajęte węzły chłonne, • znany stan receptorów hormonalnych, 	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie pertuzumabu w surowicy (Ctough pertuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8); <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie trastuzumabu w surowicy (Ctough trastuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8); • całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR – ang. total pathological complete response); • odpowiedź kliniczna (całkowita lub częściowa); • bezpieczeństwo. <u>Eksploracyjne:</u>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>z guzami ER i/lub PgR-dodatnimi +/- radioterapia.</p> <p>Chemioterapia stosowana wg wyboru lekarza przed randomizacją, przedoperacyjnie. Stosowano jeden z dwóch schematów opartych na antracyklinach i taksanach (ddAC – doksorubicyna + cyklofosfamid + paklitaksel; AC – doksorubicyna + cyklofosfamid + docetaksel).</p> <p>Analiza danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność: ITT farmakokinetyka: <i>per protocol</i> bezpieczeństwo: <i>per protocol</i> <p>Okres obserwacji (dostępne dane):</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena farmakokinetyki – 7. cykl leczenia neoadjuwantowego ocena skuteczności i bezpieczeństwa – od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego (8 cykli, w tym 4 anty-HER2) do zakończenia leczenia operacyjnego aktualizacja analizy bezpieczeństwa – dodatkowe 12 mies. względem analizy głównej <p>Liczba pacjentów (ITT):</p> <p>500 osób, w tym 248 w grupie interwencji i 252 w grupie komparatora</p>	<ul style="list-style-type: none"> ECOG ≤ 1, LVEF $\geq 55\%$ w badaniu ECHO lub MUGA; <p>Kryteria wykluczenia (główne):</p> <ul style="list-style-type: none"> rak piersi przerzutowy (stadium IV), wieloośrodkowy rak piersi, o ile wszystkie guzy nie są HER2-dodatnie, obustronny rak piersi, inwazyjny rak piersi w wywiadzie, wcześniejsze leczenie systemowe, stosowane jako terapia lub prewencja raka piersi lub radioterapia onkologiczna, ciężkie schorzenia kardiologiczne lub inne poważne choroby układowe, mogące powodować zakłócenia w prowadzeniu zaplanowanego leczenia raka piersi, upośledzona czynność wątroby, nerek lub szp ku kostnego. 	<ul style="list-style-type: none"> maksymalne stężenie pertuzumabu w surowicy (Cmax pertuzumabu); czas do osiągnięcia Cmax pertuzumabu (Tmax pertuzumabu); pole pod krzywą stężenia pertuzumabu w surowicy w dniach 0-21 (AUC 0-21 pertuzumabu); maksymalne stężenie trastuzumabu w surowicy (Cmax trastuzumabu); czas do osiągnięcia Cmax trastuzumabu (Tmax trastuzumabu); pole pod krzywą stężenia trastuzumabu w surowicy w dniach 0-21 (AUC 0-21 trastuzumabu).
<p>PHranceSCa (O'Shaughnessy 2021, EU CTR 2018-002153-30, NCT03674112)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne II fazy z randomizacją, bez zaślepienia, przeprowadzone w schemacie naprzemiennym (<i>cross-over</i>).</p> <p>Interwencja: pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych – preparat złożony; dawka nasycająca 1200/600 mg, dawki podtrzymujące 600/600 mg, stosowane co 3 tygodnie; 3 cykle</p> <p>Komparator: pertuzumab + trastuzumab do wlewów dożylnych – osobne preparaty; dawka nasycająca 840 mg + 8 mg/kg, dawki podtrzymujące 420 mg + 6 mg/kg; 3 cykle</p> <p>Schemat leczenia: poza badaniem neoadjuwant pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia oraz radykalne leczenie chirurgiczne, a następnie w ramach badania 6 cykli leczenia adjuwantowego (faza <i>cross-over</i>) + pozostałe cykle leczenia adjuwantowego (do dopełnienia 18 cykli terapii anty-HER2). Pooperacyjnie dozwolone było stosowanie hormonoterapii i/lub radioterapii.</p> <p>Leczenie anty-HER2 w fazie <i>cross-over</i> badania stosowano w sekwencji zgodnej z wynikiem randomizacji do grup:</p> <p>Grupa A: PERT IV+TRAS IV (cykl 1-3) → PERT/TRAS SC (cykl 4-6);</p> <p>Grupa B: PERT/TRAS SC (cykl 1-3) → PERT IV+TRAS IV (cykl 4-6).</p> <p>Analiza danych: ocena drogi podania: mITT (kwestionariusze PPQ, TASQ, HCPQ) bezpieczeństwo: <i>per protocol</i></p>	<p>Kryteria włączenia (główne)</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat, rozpoznanie inwazyjnego raka piersi HER2-dodatniego (3+ w IHC i/lub amplifikacja HER2 w ISH, przy stosunku liczby kopii genu HER2 do liczby sygnałów kopii chromosomu 17 ≥ 2, ocena lokalna), rak piersi zapałny, miejscowo-zaawansowany lub wczesny, ukończenie leczenia neoadjuwantowego pertuzumabem i trastuzumabem oraz chemioterapii neoadjuwantowej, następnie leczenia chirurgicznego raka piersi; leczenie adjuwantowe w ramach badania mogło być rozpoczęte po upływie ≥ 2 tyg. od leczenia chirurgicznego, ale ≤ 9 tyg. od podania ostatniej dawki systemowego leczenia neoadjuwantowego, znany stan receptorów hormonalnych, ECOG 0 lub 1, brak dowodów występowania nowotworu resztkowego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego po leczeniu chirurgicznym, LVEF $\geq 55\%$ w badaniu ECHO lub MUGA; <p>Kryteria wykluczenia (główne):</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych wskazujących terapię podskórną pertuzumab/trastuzumab jako terapię preferowaną odpowiedzi na pytanie 1 kwestionariusza PPQ. <p>Drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> określenie siły i przyczyn preferencji wobec terapii wskazanej w odp. na pyt. 1 kwestionariusza PPQ (pytania 2 i 3 PPQ); wybór terapii do kontynuacji leczenia adjuwantowego; wpływ drogi podania na jakość życia (kwestionariusz TASQ); ocena drogi podania przez personel medyczny (kwestionariusz HCPQ); wpływ drogi podania na jakość życia związaną ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 Global Health Status); bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Okres obserwacji (dostępne dane): 6 cykli leczenia adiuwantowego</p> <p>Liczba pacjentów Grupa A – 80 osób Grupa B – 80 osób</p>	<ul style="list-style-type: none"> rak piersi przerzutowy (stadium IV), wcześniejsze leczenie systemowe, stosowane jako terapia lub prewencja raka piersi, z wyjątkiem neoadiuwantowej terapii pertuzumabem i trastuzumabem oraz chemioterapii zastosowanych w leczeniu aktualnie leczonego raka piersi, ciężkie schorzenia kardiologiczne lub inne poważne choroby układowe, mogące powodować zakłócenia w prowadzeniu zaplanowanego leczenia raka piersi, komorowe zaburzenia rytmu serca lub czynniki ryzyka takich zaburzeń w wywiadzie, upośledzona czynność wątroby, nerek lub szp ku kostnego. 	

Skróty: PERT – pertuzumab, TRAS – trastuzumab, PPQ – Patient Preference Questionnaire, TASQ – Therapy Administration Satisfaction Questionnaire, HCPQ – Healthcare Professional Questionnaires, EORTC QLQ-C30 – European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. Left Ventricular Ejection Fraction), ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, ECHO – badanie echokardiograficzne serca, MUGA – wielobramkowa angiografia radioizotopowa (ang. Multi-Gated Acquisition Scan), ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ER – receptory estrogenowe, PgR – receptory progesteronowe, IV – postać dożylna, SC – postać podskórna

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań włączonych do przeglądu za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędów systematycznych Cochrane Collaboration oraz za pomocą skali Jadad. W skali Jadad oba badania uzyskały 3 na 5 możliwych punktów. Obniżenie oceny wynikało z braku podwójnego zaślepienia w badaniu. Wyniki oceny wnioskodawcy przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration przedstawiono w tabeli poniżej.

Zdaniem analityków Agencji brak zaślepienia w badaniach wiąże się z możliwością zaburzenia uzyskiwanych wyników, w szczególności wyników zależnych od subiektywnej oceny badacza. Ponadto nie wiadomo czy świadomość lekarzy i pacjentów o stosowanych terapiach wpłynęła na przebieg badania, czy sposób opieki nad pacjentami. Tym samym ryzyko błędu systematycznego związanego z brakiem zaślepienia pacjentów i personelu w ocenie Agencji należy uznać za niejasne, a ryzyko związane z brakiem zaślepienia oceny wyników należy uznać za duże.

Tabela 18. Ocena jakości badań przeprowadzona przez wnioskodawcę przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration

Domena	Badanie FeDeriCa	Badanie PHranceSCa
Selection bias (Procedura randomizacji)	Niskie	Niskie
Selection bias (Utajnienie randomizacji)	Niskie	Niskie
Performance bias (Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego)	Niskie	Niskie
Detection bias (Zaślepienie oceny wyników)	Niskie/Niejasne	Niejasne
Attrition bias (Niekompletność wyników)	Niskie	Niskie
Reporting bias (Selektywna prezentacja wyników)	Niskie	Niskie
Other bias (Inne czynniki)	Niskie	Niskie

Ograniczenia badań według wnioskodawcy (rozdział 11 AKL wnioskodawcy):

- W żadnym z dostępnych badań z randomizacją nie zastosowano zaślepienia, co mogło w pewnym (niejasnym) stopniu wpłynąć na wyniki oceny niektórych punktów końcowych, w szczególności w ocenie bezpieczeństwa i ocenie pozaklinicznych korzyści z nowej drogi podania; niemniej należy mieć na uwadze, że w obu grupach stosowano te same, znane substancje czynne (...).
- Oba włączone do przeglądu RCTs są badaniami w toku – w obu zaplanowano długoterminową ocenę skuteczności (w tym iDFS i OS), w okresie obserwacji min. 3 lat po ukończeniu leczenia i wyniki te nie są jeszcze dostępne; należy jednak mieć na uwadze, że wyniki obu badań w zakresie ich celów głównych (pierwszorzędowych punktów końcowych) są dostępne i zostały uwzględnione w analizie własnej (...).
- Dostępne wyniki w zakresie oceny skuteczności są obecnie ograniczone do tzw. wyników surogatów (całkowita odpowiedź patologiczna i odpowiedź kliniczna w badaniu FeDeriCa). Niemniej, jak podkreślono m.in. w sprawozdaniu oceniającym EMA (EPAR Phesgo 2020), uzyskanie pCR, ocenianej wg definicji przyjętej w badaniu (ypT0/is ypN0) stanowi dobry predyktor całkowitego przeżycia w najbardziej agresywnych postaciach wczesnego raka piersi, w tym w raku HER2-dodatnim.
- Z analizy farmakokinetycznej w badaniu FeDeriCa wykluczono 18% pacjentek (analiza per protocol, odpowiednio do typu testowanej hipotezy, tj. non-inferiority). W oszacowaniu próby uwzględniono jednak nie tylko pierwszo- i drugorzędowy cel badania (parametry farmakokinetyczne), ale również ocenę skuteczności (pCR), w związku z czym do badania włączono 500, zamiast minimalnej wymaganej liczby 260 chorych. Populacja analizy farmakokinetycznej, po wykluczeniu chorych, w przypadku których doszło do naruszenia protokołu oceny parametrów farmakokinetycznych, liczyła 409 osób, znacznie powyżej wymaganego minimum 260 pacjentek – wobec czego zakładana moc statystyczna testu hipotezy non-inferiority ($\geq 80\%$) została zachowana.
- Dla punktów końcowych oceny wpływu drogi podania na jakość życia chorych (w 5 domenach kwestionariusza TASQ, badanie PHranceSCa) nie określono wartości minimalnych różnic istotnych klinicznie.
- Wyniki oceny zmian HRQoL w okresie leczenia (Global Health Status) przedstawiono w publikacji jedynie na wykresie; nie podano średnich wartości zmian w porównywanych fazach leczenia (...).
- W ocenie pozaklinicznych korzyści związanych z drogą podania z perspektywy chorych i personelu medycznego wykorzystano kwestionariusze (PPQ, TASQ, HCPQ), które nie zostały poddane formalnej walidacji (nie zidentyfikowano opublikowanych danych na ten temat) i dla których nie określono wartości minimalnych różnic istotnych klinicznie.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badania włączone do AKL nie przedstawiają danych dotyczących istotnych klinicznie punktów końcowych W zakresie oceny skuteczności dostępne są tylko wyniki z badania FeDeriCa dotyczące całkowitej odpowiedzi patologicznej i odpowiedzi klinicznej. Pozostałe oceniane we włączonych badaniach punkty końcowe dotyczą oceny farmakokinetycznej oraz preferencji pacjentów i lekarzy co do postaci leku.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdział 11 AKL wnioskodawcy):**

- Nie zidentyfikowano badań pierwotnych, w których stosowano SC-FDC-PH u chorych na zaawansowanego (przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego) HER2-dodatniego raka piersi, co w pewnym stopniu ogranicza wiarygodność zewnętrzną analizy klinicznej (...).
- Nie zidentyfikowano badań pierwotnych bezpośrednio porównujących terapię postacią SC-FDC-PH do terapii realizowanej pertuzumabem IV w skojarzeniu z trastuzumabem SC (postać trastuzumabu stosowana i refundowana w Polsce w docelowej populacji wnioskowanego programu), co w pewnym stopniu ogranicza wiarygodność zewnętrzną analizy klinicznej. Należy jednak zauważyć, że pod względem drogi podania i dawek terapia pertuzumab IV + trastuzumab SC jest bardziej zbliżona na ocenianej interwencji niż dostępny w badaniach klinicznych komparator pertuzumab IV + trastuzumab IV (różnią się tylko drogą podania pertuzumabu) (...).
- Ocena stosowania SC-FDC-PH w ramach badania neoadiuwantowego, przeprowadzona w RCT FeDeriCa, obejmowała stosowanie leków anti-HER2 wyłącznie ze schematami chemioterapii opartymi na antracyklinach i taksanach; protokół badania nie dopuszczał natomiast stosowania innej standardowej opcji CTH z udziałem karboplatyny (...); niemniej z uwagi na identyczny skład porównywanych terapii SC-FDC-PH i IV-P+H pod względem stosowanych substancji czynnych i przy wykazanej w tym samym badaniu porównywalnej ekspozycji na substancje czynne, potencjalny wpływ tego ograniczenia na wiarygodność

zewnątrzną analizy jest niewielki. Dodatkowo chore leczone przedoperacyjnie trastuzumabem i pertuzumabem także w schemacie z karboplatiną uwzględniano w badaniu PHranceSCa (blisko 30% próby).

- W badaniu PHranceSCa porównanie terapii SC-FDC-PH do IV-P+H w leczeniu wczesnego raka piersi przeprowadzono w etapie leczenia adiuwantowego, w którym terapia skojarzona pertuzumabem z trastuzumabem nie jest obecnie w Polsce objęta refundacją; tego etapu leczenia nie obejmuje także wniosek o refundację leku Phesgo – co stanowi ograniczenie wiarygodności zewnętrznej. (...) ponadto do badania PHranceSCa włączano chore należące do populacji wnioskowanej (chore na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi), różnica pomiędzy przedmiotowym wnioskiem a badaniem dotyczy wyłącznie okresu leczenia.
- Wnioskowanie w analizie klinicznej nie zostało oparte wyłącznie o „klinicznie istotne” punkty końcowe skuteczności i bezpieczeństwa, ale także o ocenę profilu farmakokinetycznego i pozaklinicznych korzyści związanych z odmienną drogą podania. Przyjęcie takiego podejścia analitycznego wynika ze specyfiki problemu decyzyjnego, jaką jest ocena nowej postaci/drogi podania już znanej, długotrwale stosowanej terapii (...).
- Ocena korzyści pozaklinicznych z terapii pertuzumab/trastuzumab FDC, związanych ze zmianą drogi podania, została przeprowadzona wyłącznie w etapie leczenia adiuwantowego (badanie PhranceSCa). Brak jest obecnie analogicznej oceny w leczeniu neoadiuwantowym i leczeniu I linii choroby zaawansowanej. Korzyści pozakliniczne, takie jak oszczędność czasu, czy też komfort pacjentek i preferencje względem drogi podania mogą być mniejsze/słabsze gdy poza podskórnym wstrzyknięciem leków anti-HER2 chora musi jednak otrzymać, w tym samym dniu, inny lek we wlewie dożylnym lub gdy choroba jest bardziej zaawansowana (przerzuty odległe). Na możliwość uogólnienia korzyści z postaci SC na szerszą populację chorych wskazują jednak dane dostępne dla podskórnej postaci trastuzumabu (badania ChangHER i MetaspHER) przeprowadzone w populacji chorych na przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi: w wymienionych badaniach zarówno pacjentki, jak i personel medyczny, wykazywali preferencję dla podskórnej postaci leku.
- Wiarygodność interpretacji statystycznej wyników analiz własnych, dotyczących istotności względnych i bezwzględnych parametrów EBM w ocenie bezpieczeństwa może być ograniczona, z uwagi na nieznaną moc wykrycia poszczególnych różnic oraz wielokrotne testowanie hipotez bez korekty zakładanego poziomu istotności.
- Analiza podgrup w zakresie oceny pCR mogła nie mieć mocy statystycznej wystarczającej do detekcji różnic pomiędzy porównywanymi terapiami (w podgrupach), w związku z czym brak statystycznej istotności różnicy nie stanowi wiarygodnej podstawy wnioskowania o braku rzeczywistych różnic (w interpretacji wyników należy brać pod uwagę liczebność danej subpopulacji i obserwowany trend liczbowy).
- Z uwagi na brak badań obserwacyjnych ograniczona jest możliwość oceny skuteczności praktycznej.

Komentarz analityków:

Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej przez wnioskodawcę, należy podkreślić, że w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań leku Phesgo stosowanego w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi. Ponadto nie odnaleziono badań, w których lek Phesgo porównano z terapią PERT IV + TRAS SC. W zakresie oceny skuteczności terapii lekiem Phesgo w porównaniu z terapią PERT IV+TRAS IV dostępne są jedynie wyniki dotyczące całkowitej odpowiedzi patologicznej i odpowiedzi klinicznej z okresu leczenia neoadjuwantowego. Jednakże warto zauważyć, że w ocenie dr Joanny Streb, całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) jest klinicznie istotnym punktem końcowym w leczeniu neoadjuwantowym wczesnego HER-2 dodatniego raka piersi.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki dotyczące leczenia neoadjuwantowego

Skuteczność kliniczna

W badaniu FeDeriCa nie wykazano różnic między PERT/TRAS SC (Phesgo) a PERT IV + TRAS IV w zakresie częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym, odpowiednio 59,7% vs 59,5%; RR=1,00 p=0,97; RD=0,00, p=0,97). Wyniki całkowitej odpowiedzi patologicznej w podziale na subpopulacje wyszczególnione m.in. ze względu na stan zaawansowania nowotworu, rodzaj chemioterapii, stan receptorów hormonalnych itp. można odnaleźć w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.6.1.

Również w zakresie częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantowe w badaniu FeDeriCa nie wykazano różnic pomiędzy analizowanymi grupami (PERT/TRAS SC 83,1% vs PERT IV + TRAS IV 85,3%; RR=0,97, p=0,49; RD=-0,02, p=0,49).

Tabela 19. Wyniki oceny skuteczności po leczeniu neoadjuwantowym z badania FeDeriCa

Punkt końcowy	PERT/TRAS SC n/N (%)	PERT IV + TRAS IV n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Całkowita odpowiedź patologiczna, pCR	148/248 (59,7%)	150/252 (59,5%)	1,00 (0,87; 1,16) p = 0,9721	0,00 (-0,08; 0,09) p = 0,9721
Odpowiedź kliniczna	206/248 (83,1%)	215/252 (85,3%)	0,97 (0,90; 1,05) p = 0,4903	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,4898

Skróty: PERT – pertuzumab, TRAS – trastuzumab, SC – podskórnie, IV – dożylnie, RR – ryzyko względne (z ang. Relative Risk), RD – różnica ryzyka (z ang. Risk Difference)

Ocena farmakokinetyczna

Zgodnie z protokołem badania nie mniejsze (non-inferiority) stężenie minimalnego (C_{trough}) pertuzumabu w surowicy w 7. cyklu leczenia w grupie PERT/TRAS SC i PERT IV + TRAS IV stwierdzano, jeśli dolna granica 90%CI ilorazu średnich geometrycznych (GMR) dla tego parametru wynosiła 0,8 lub więcej.

GMR C_{trough} pertuzumabu w cyklu 7 w grupie PERT/TRAS SC w stosunku do grupy PERT IV + TRAS IV wyniósł 1,22 (90% CI: 1,14; 1,31), a GMR C_{trough} trastuzumabu w cyklu 7 wyniósł 1,33 (90% CI: 1,24 ; 1,43). W przypadku obu parametrów dolne granice 90% przedziału ufności dla GMR były wyższe od 0,8 (predefiniowana wartość non-inferiority margin), co oznacza statystyczne potwierdzenie, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu po podaniu podskórnym były nie mniejsze, niż w przypadku podania dożylnego.

Ekspozycja na pertuzumab i trastuzumab, wyrażona wartością AUC₀₋₂₁, była podobna w obu grupach. Średnia C_{max} pertuzumabu i trastuzumabu w 7. cyklu była niższa w grupie stosujących terapię podskórną względem stosujących terapię dożylną. Czas do osiągnięcia stężeń maksymalnych (T_{max}) był wyższy w grupie stosujących terapię podskórną względem grupy stosujących terapię dożylną. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki oceny farmakokinetycznej w 7. cyklu leczenia neoadjuwantowego z badania FeDeriCa

Punkt końcowy	Miara wyniku	PERT/TRAS SC		PERT IV + TRAS IV		GMR (90% CI)
		Wynik	N	Wynik	N	
Parametry farmakokinetyki pertuzumabu w 7 cyklu (przed dawką w cyklu 8)						
C _{trough} , µg/ml	Średnia (SD)	93,7 (31,5)	206	78,5 (26,8)	203	nd
	GM (%CV)	88,7 (33,6)	206	72,4 (34,1)	203	1,22 (1,14 ; 1,31)
C _{max} , µg/ml	Średnia (SD)	158 (40,1)	206	238 (85,0)	202	nd
	T _{max} , dni	Średnia (SD)	4,35 (2,75)	206	0,35 (0,82)	202
AUC ₀₋₂₁ , µg/ml/dzień	Średnia (SD)	2530 (663)	206	2520 (610)	202	nd
	GM (%CV)	2440 (26,2)	206	2440 (24,2)	202	1,00 (0,96 ; 1,05)

Punkt końcowy	Miara wyniku	PERT/TRAS SC		PERT IV + TRAS IV		GMR (90% CI)
		Wynik	N	Wynik	N	
Parametry farmakokinetyki trastuzumabu w 7 cyklu (przed dawką w cyklu 8)						
C _t rough, µg/ml	Średnia (SD)	61,6 (22,8)	206	47,1 (16,3)	203	nd
	GM (%CV)	57,5 (37,0)	206	43,2 (34,7)	203	1,33 (1,24 ; 1,43)
C _{max} , µg/ml	Średnia (SD)	116 (32,4)	206	180 (66,7)	202	nd
T _{max} , dni	Średnia (SD)	4,45 (2,71)	206	0,40 (1,66)	202	nd
AUC ₀₋₂₁ , µg/ml/dzień	Średnia (SD)	1780 (513)	206	1690 (406)	202	nd
	GM (%CV)	1700 (28,9)	206	1640 (24,0)	202	1,04 (0,99 ; 1,09)

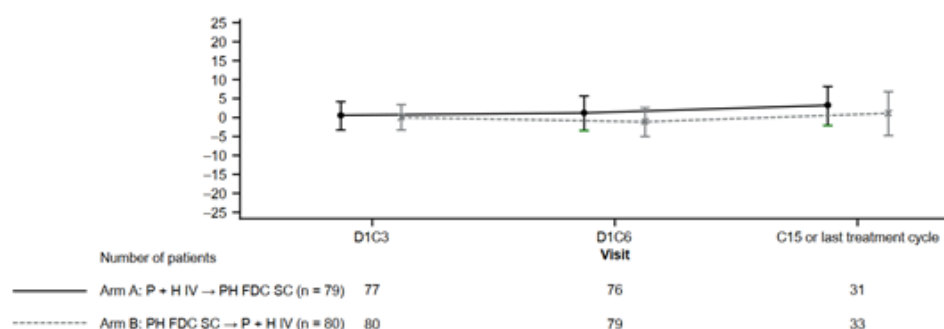
Skróty: PERT – pertuzumab, TRAS – trastuzumab, SC – podskórnie, IV – dożylnie, C_trough – minimalne stężenie leku w surowicy, mierzone przed podaniem kolejnej dawki (ang. serum trough concentration), C_{max} – maksymalne stężenie leku w surowicy (ang. maximum serum concentration), T_{max} – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w surowicy, AUC₀₋₂₁ – pole pod krzywą stężenia leku w surowicy w dniach 0-21 (ang. Area Under the Curve), GM – średnia geometryczna (ang. Geometric Mean), GMR – iloraz średnich geometrycznych (ang. Geometric Mean Ratio)

Wyniki dotyczące leczenia adjuwantowego

Jakość życia związana ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 Global Health Status)

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu leczenia na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL), w postaci średnich zmian wskaźnika EORTC QLQ-C30 Global Health Status względem wartości wyjściowej po pierwszym i drugim etapie fazy *cross-over* oraz do cyklu 15 lub zakończenia leczenia adjuwantowego. Jak podają autorzy publikacji, notowane średnie zmiany były minimalne i porównywalne pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Rycina 1. Zmiana względem wartości początkowej średniego wyniku Global Health Status z podziałem na sekwencję leczenia (źródło: O'Shaughnessy 2021, badanie PHranceSCa) Legenda: P+H IV – PERT IV + TRAS IV; PH FDC SC – PERT/TRAS SC



Wpływ drogi podania na jakość życia (TASQ, ang. Therapy Administration Satisfaction Questionnaire)

W badaniu PHranceSCa po ukończeniu obu 3-cyklowych etapów fazy *cross-over* leczenia adjuwantowego przeprowadzono ocenę wpływu drogi podania terapii na jakość życia pacjentek za pomocą kwestionariusza TASQ (w wariantach TASQ-SC i TASQ-IV). Kwestionariusz TASQ składa się z 5 domen. W domenach „zadowolenie z leczenia”, „wpływ na funkcjonowanie fizyczne” i „komfort leczenia” można uzyskać od 0 do 100 punktów, a w pozostałych domenach – od 1 do 5 punktów; w każdym przypadku wyższa liczba punktów oznaczała lepszy wynik. Kwestionariusz TASQ nie został wcześniej poddany walidacji (w AKL wskazano, że nie zidentyfikowano opublikowanych danych na ten temat) i nie wyznaczono minimalnych różnic istotnych klinicznie.

W 4 domenach kwestionariusza TASQ (zadowolenie z leczenia, wpływ na funkcjonowanie psychiczne, wpływ na aktywności życia codziennego, komfort leczenia) średnie wyniki po okresie leczenia terapią podskórną były wyższe niż po okresie leczenia terapią dożylną. Jedynie w domenie „wpływ na funkcjonowanie fizyczne” średni wynik po okresie leczenia terapią podskórną był niższy niż po okresie leczenia terapią dożylną. Różnice między grupami dla wszystkich domen były istotne statystycznie. Nie można określić czy różnice były również istotne klinicznie. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki w domenach kwestionariusza TASQ po 6 cyklach leczenia adjuwantowego w badaniu PHranceSCa

Domena kwestionariusza TASQ	PERT/TRAS SC		PERT IV + TRAS IV		MD (95% CI)
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Zadowolenie z leczenia	87,7 (17,5)	160	64,3 (23,6)	160	23,40 (18,85; 27,95), p < 0,0001
Wpływ na funkcjonowanie fizyczne	81,3 (15,4)	160	86,5 (14,8)	160	-5,20 (-8,51; -1,89), p = 0,0021
Wpływ na funkcjonowanie psychiczne	4,6 (0,7)	160	3,8 (1,2)	160	0,80 (0,58; 1,02), p < 0,0001
Wpływ na aktywności życia codziennego	3,9 (1,0)	160	2,3 (0,9)	160	1,60 (1,39; 1,81), p < 0,0001
Komfort leczenia	90,0 (13,8)	160	56,8 (26,0)	160	33,20 (28,64; 37,76), p < 0,0001

W odpowiedzi na pytanie 1 kwestionariusza TASQ istotnie większy odsetek pacjentek wskazał duże zadowolenie z zastosowanej drogi podania leku po okresie leczenia terapią podskórną w porównaniu do okresu leczenia terapią dożylną. Natomiast istotnie rzadziej po okresie leczenia terapią podskórną w porównaniu do okresu leczenia terapią dożylną pacjentki wskazywały opcje „zadowolona” lub „ani zadowolona ani niezadowolona”.

W odpowiedzi na pytanie 10 kwestionariusza TASQ po obu okresach leczenia większość pacjentek wskazywała jako preferowane podanie podskórne. Dodatkowo odsetek chorych wskazujących drogę podskórną jako preferowaną był istotnie wyższy po okresie leczenia podskórnego względem okresu leczenia dożylnego.

W AKL wnioskodawcy w tabeli 59 przedstawiono również odpowiedzi na pytania dotyczące: uczucia ograniczenia podczas podania leku; utraty lub zyskania czasu na inne sprawy w związku z drogą podania leku; odczucia czy ilość czasu na rozmowę z pielęgniarką i/lub lekarzem o swojej chorobie była wystarczająca; czy droga podania leku miała wpływ na czas przeznaczony na rozmowę z pielęgniarką i/lub lekarzem o ich chorobie lub innych kwestiach.

Tabela 22. Wyniki pytania 1 i 10 kwestionariusza TASQ po 6 cyklach leczenia adjuwantowego w badaniu PHranceSCa

Odpowiedź na pytanie	PERT/TRAS SC n/N (%)	PERT IV + TRAS IV n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Pytanie 1 kwestionariusza TASQ: „Jak bardzo zadowolona lub niezadowolona jest Pani z wlewu dożylnego [TASQ-IV] / wstrzyknięcia podskórnego [TASQ-SC]?”				
Bardzo zadowolona	92/160 (57,5%)	41/160 (25,6%)	2,24 (1,67; 3,02) p < 0,0001	0,32 (0,22; 0,42) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Zadowolona	49/160 (30,6%)	67/160 (41,9%)	0,73 (0,54; 0,98) p = 0,0384	-0,11 (-0,22; -0,01) NNH = 9 (5; 127) p = 0,0351
Ani zadowolona ani niezadowolona	7/160 (4,4%)	41/160 (25,6%)	0,17 (0,08; 0,37) p < 0,0001	-0,21 (-0,29; -0,14) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
Niezadowolona	3/160 (1,9%)	9/160 (5,6%)	0,33 (0,09; 1,21) p = 0,0946	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0760
Bardzo niezadowolona	7/160 (4,4%)	2/160 (1,3%)	3,50 (0,74; 16,59) p = 0,1146	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0895
Brak odpowiedzi	2/160 (1,3%)	0/160 (0%)	5,00 (0,24; 103,33) p = 0,2976	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2421
Pytanie 10 kwestionariusza TASQ dotyczące preferowanej drogi podania leczenia przeciwnowotworowego				
Podanie IV	15/160 (9,4%)	19/160 (11,9%)	0,79 (0,42; 1,50) p = 0,4695	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4677
Podanie SC	132/160 (82,5%)	113/160 (70,6%)	1,17 (1,03; 1,32) p = 0,0131	0,12 (0,03; 0,21) NNT = 9 (5; 38) p = 0,0113
Brak preferencji	9/160 (5,6%)	19/160 (11,9%)	0,47 (0,22; 1,02) p = 0,0547	-0,06 (-0,12; 0,00) p = 0,0465
Brak odpowiedzi	4/160 (2,5%)	9/160 (5,6%)	0,44 (0,14; 1,41) p = 0,1696	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1555

Kwestionariuszowa ocena preferencji względem drogi podania (PPQ, ang. patient preference questionnaire)

Kwestionariuszową ocenę preferencji wobec drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem przeprowadzono po ukończeniu obu etapów leczenia w fazie *cross-over*. Wyniki przedstawiono z podziałem na sekwencje leczenia zgodne z randomizacją (wg kolejności terapii) oraz w całej badanej próbie.

W badaniu PHranceSCa po przyjęciu 6 cykli leczenia adjuwantowego, w tym 3 postacią podskórną a 3 postacią dożylną w różnej kolejności, większość pacjentek (85%) wskazała postać podskórną jako preferowaną. Postać dożylną jako preferowaną wskazało 13% pacjentek. Większość chorych (>50%) wybierających postać terapii kierowała się silną preferencją. Wśród głównych przyczyn wyboru postaci podskórnej jako preferowanej znalazły się „krótszy czas przebywania w ośrodku” (42,2%) i „większy komfort w czasie podawania leku” (25,9%). Natomiast wśród głównych przyczyn wyboru postaci dożylnej jako preferowanej znalazły się „większy komfort w czasie podawania leku” (33,3%) i „mniejszy ból w miejscu podania” (26,2%).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki odpowiedzi na pytanie dotyczące preferowanej drogi podania. Odpowiedzi na pytania dotyczące siły preferencji i przyczyn wyboru danej drogi podania można odnaleźć w AKL wnioskodawcy na stronie 115.

Tabela 23. Wyniki kwestionariuszowej oceny preferencji postaci terapii po 6 cyklach leczenia adjuwantowego w badaniu PHranceSCa

Punkt końcowy	RERT IV+TRAS IV (cykl 1-3) → PERT/TRAS SC (cykl 4-6) n/N (%) [95% CI]	PERT/TRAS SC (cykl 1-3) → RERT IV+TRAS IV (cykl 4-6) n/N (%) [95% CI]	Wszystkie pacjentki n/N (%) [95% CI]
PPQ 1: „Zważywszy na wszystko, którą drogę podania preferujesz?”			
Preferowana postać SC	70/80 (87,5%) [78,2; 93,8]	66/80 (82,5%) [72,4; 90,1]	136/160 (85,0%) [78,5; 90,2]
Preferowana postać IV	10/80 (12,5%)	12/80 (15,0%)	22/160 (13,8%)
Brak preferencji	0/80 (0%)	2/80 (2,5%)	2/160 (1,3%)

Wybór terapii do kontynuacji leczenia

W badaniu PHranceSCa oceniono również wybór terapii do kontynuacji leczenia adjuwantowego po ukończeniu fazy *cross-over*. Oceniano także spójność wyboru dokonanego przez pacjentkę z uprzednim wskazaniem terapii preferowanej w kwestionariuszu PPQ. Wyniki oceny zestawiono w tabeli poniżej.

Zdecydowana większość pacjentek (86,9%) po ukończeniu fazy *cross-over* wybrała do kontynuacji terapii adjuwantowej anty-HER2 postać podskórną. Postać dożylną wybrało 13,1% pacjentek. Spójność wyboru terapii podskórnej do kontynuacji leczenia adjuwantowego z preferencją wyboru tej postaci w kwestionariuszu PPQ była pełna. Dodatkowo terapię adjuwantową anty-HER2 postacią podskórną kontynuowała 1 pacjentka, która jako preferowaną postać wskazała postać dożylną i 2 pacjentki, które nie wskazały preferowanej terapii.

Tabela 24. Wyniki oceny wyboru terapii do kontynuacji leczenia adjuwantowego anty-HER2 po pierwszych 6 cyklach w badaniu PHranceSCa

Punkt końcowy	RERT IV+TRAS IV (cykl 1-3) → PERT/TRAS SC (cykl 4-6) n/N (%) [95% CI]	PERT/TRAS SC (cykl 1-3) → RERT IV+TRAS IV (cykl 4-6) n/N (%) [95% CI]	Wszystkie pacjentki n/N (%) [95% CI]
Droga podania terapii pertuzumab + trastuzumab wybrana przez pacjentkę do kontynuacji leczenia adjuwantowego po fazie <i>cross-over</i>			
Podanie SC	71/80 (88,8%)	68/80 (85,0%)	139/160 (86,9%)
Podanie IV	9/80 (11,3%)	12/80 (15,0%)	21/160 (13,1%)
Ocena spójności wyboru drogi podania do kontynuacji leczenia z preferencją wobec drogi podania zadeklarowaną uprzednio w pytaniu 1 kwestionariusza PPQ			
Preferowana SC, wybór SC	70/80 (87,5%)	66/80 (82,5%)	136/160 (85,0%)
Preferowana SC, wybór IV	0/80 (0%)	0/80 (0%)	0/160 (0%)
Preferowana IV, wybór SC	1/80 (1,3%)	0/80 (0%)	1/160 (0,6%)
Preferowana IV, wybór IV	9/80 (11,3%)	12/80 (15,0%)	21/160 (13,1%)
Brak preferencji, wybór SC	0/80 (0%)	2/80 (2,5%)	2/160 (1,3%)
Brak preferencji, wybór IV	0/80 (0%)	0/80 (0%)	0/160 (0%)

Pozostałe punkty końcowe opisane w AKL

W analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale 5.9.2 przedstawiono również wyniki oceny drogi podania terapii adjuwantowej pertuzumabem i trastuzumabem przeprowadzonej przez personel medyczny w badaniu PHranceSCa. Wśród analizowanych elementów znalazły się: czas podania terapii; wpływ na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia; komfort stosowania, czaso- i pracochłonność oraz rekomendowana droga podania. Szczegóły można odnaleźć w AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Phesgo oraz komparatorem, czyli terapią skojarzoną pertuzumabem i trastuzumabem podawaną dożylnie z osobnych produktów. Szczegółowe dane znajdują się w materiałach wnioskodawcy AKL str. 68-114.

Analizę bezpieczeństwa w badaniu FeDeriCa przedstawiono na podstawie analizy głównej (publikacja Tan 2021) obejmującej wyłącznie pacjentów leczonych przedoperacyjnie – analiza w populacji *safety* tj. 248 pacjentów leczonych preparatem złożonym zawierającym pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach, przeznaczonym do podawania podskórnego (PERT/TRAS SC) oraz 252 pacjentów leczonych komparatorem, pertuzumabem podawanym w skojarzeniu z trastuzumabem z wykorzystaniem osobnych preparatów dożylnych (PERT IV+TRAS IV), a także na podstawie analizy zaktualizowanej po kolejnych 12 miesiącach (publikacja Im 2021), obejmującej pacjentów leczonych neoadjuwantowo, adjuwantowo oraz ogółem – analiza w populacji *safety* (tej samej, którą opisano w analizie głównej).

Analizę bezpieczeństwa w badaniu PHranceSCa przedstawiono na podstawie wyników uzyskanych w fazie randomizowanej (*cross-over*), tj. w pierwszych 6 cyklach leczenia adjuwantowego, w populacji *safety* obejmującej 160 pacjentów (pierwsza grupa obejmująca 80 pacjentów w pierwszych 3 cyklach otrzymywała PERT/TRAS SC, a następnie w cyklach 4-6 PERT IV+TRAS IV, druga grupa badana, obejmująca 80 chorych – odwrotne leczenie).

Zgony

W badaniu FeDeriCa u pacjentów leczonych w okresie przedoperacyjnym zanotowano 2 zgony z powodu zdarzenia niepożądanego, po jednym w grupie PERT/TRAS SC (ostry zawał serca, do którego doszło przed rozpoczęciem podawania terapii anty-HER2) i PERT IV + TRAS IV (urosepsa). Żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem anty-HER2. U pacjentów leczonych w okresie pooperacyjnym wystąpiły 2 zgony, jeden z nich w grupie otrzymującej PERT/TRAS SC (przyczyna niewyjaśniona), jeden w grupie PERT IV + TRAS IV (niewydolność serca). Zgon z powodu niewydolności serca u pacjenta leczonego schematem podawanym dożylnie został uznany za związany z leczeniem. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

W badaniu PHranceSCa nie odnotowano żadnych AEs prowadzących do zgonu. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły.

Tabela 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FeDeriCa – AEs prowadzące do zgonu

Badanie	Rodzaj terapii	PERT/TRAS SC, n/N (%)	PERT IV + TRAS IV, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
FeDeriCa (Im 2021)	neoadjuwantowa	1/248 (0,4%)	1/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910
	adjuwantowa	1/248 (0,4%)	1/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910
	ogółem	2/248 (0,8%)	2/252 (0,8%)	1,02 (0,14; 7,16) p = 0,9872	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9872
PHranceSCa	adjuwantowa (6 cykli)	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–

Zdarzenia niepożądane

W badaniu FeDeriCa odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane był porównywalny w obu badanych grupach, zarówno wśród chorych leczonych przedoperacyjnie, jak i pooperacyjnie. U pacjentów leczonych przedoperacyjnie nie odnotowano IS różnic w zakresie odsetka chorych, u których wystąpiło: zdarzenie niepożądane w stopniu 3-5, co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane, co najmniej 1 zdarzenie niepożądane związane z leczeniem anty-HER2 oraz zdarzenie niepożądane prowadzące do wycofania terapii anty-HER2. U pacjentów stosujących leczenie anty-HER2 po operacji, wyższy odsetek osób, u których wystąpiło ≥ 1 AE związane z leczeniem anty-HER2 był w grupie

stosującej terapię podskórną w porównaniu z grupą stosującą terapię dożylną (różnica między grupami była IS). Dla pozostałych analizowanych kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic pomiędzy grupami.

W badaniu PHranceSCa (pacjenci leczeni pooperacyjnie) odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane był porównywalny w obu badanych grupach. W grupie leczonej terapią podskórną było więcej osób, u których wystąpiło ≥ 1 AE o podejrzanym związku z leczeniem niż w grupie otrzymującej leki dożylnie (różnica między grupami była IS). Analiza statystyczna przeprowadzona dla częstości występowania pozostałych kategorii działań niepożądanych nie wykazała różnic pomiędzy grupami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu FeDeriCa oraz w badaniu PHranceSCa

Badanie	Punkt końcowy	PERT/TRAS SC, n/N (%)	PERT IV + TRAS IV, n/N (%)	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
FeDeriCa (Im 2021) terapia neoadjuwantowa	≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE)	248/248 (100,0%)	249/252 (98,8%)	1,01 (1,00; 1,03) p = 0,1348	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1305
	≥ 1 AE w stopniu 3-5	124/248 (50,0%)	131/252 (52,0%)	0,96 (0,81; 1,14) p = 0,6574	-0,02 (-0,11; 0,07) p = 0,6572
	≥ 1 ciężkie AE	39/248 (15,7%)	43/252 (17,1%)	0,92 (0,62; 1,37) p = 0,6864	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,6862
	≥ 1 AE związane z leczeniem anti-HER2	144/248 (58,1%)	152/252 (60,3%)	0,96 (0,83; 1,11) p = 0,6085	-0,02 (-0,11; 0,06) p = 0,6082
	AE prowadzące do wycofania terapii anti-HER2	6/248 (2,4%)	5/252 (2,0%)	1,22 (0,38; 3,94) p = 0,7405	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7403
FeDeriCa (Im 2021) terapia adjuwantowa	≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE)	221/248 (89,1%)	218/252 (86,5%)	1,03 (0,96; 1,10) p = 0,3735	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3728
	≥ 1 AE w stopniu 3-5	28/248 (11,3%)	37/252 (14,7%)	0,77 (0,49; 1,22) p = 0,2615	-0,03 (-0,09; 0,02) p = 0,2584
	≥ 1 ciężkie AE	10/248 (4,0%)	8/252 (3,2%)	1,27 (0,51; 3,17) p = 0,6077	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,6070
	≥ 1 AE związane z leczeniem anti-HER2	149/248 (60,1%)	118/252 (46,8%)	1,28 (1,09; 1,51) p = 0,0033	0,13 (0,05; 0,22) NNH = 8 (5; 22) p = 0,0027
	AE prowadzące do wycofania terapii anti-HER2	5/248 (2,0%)	9/252 (3,6%)	0,56 (0,19; 1,66) p = 0,2990	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2903
PHranceSCa, terapia adjuwantowa	≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE)	120/160 (75,0%)	113/160 (70,6%)	1,06 (0,93; 1,21) p = 0,3798	0,04 (-0,05; 0,14) p = 0,3786
	≥ 1 AE w stopniu 3-5	4/160 (2,5%)	6/160 (3,8%)	0,67 (0,19; 2,32) p = 0,5236	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5202
	≥ 1 ciężkie AE	2/160 (1,3%)	6/160 (3,8%)	0,33 (0,07; 1,63) p = 0,1744	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1508
	≥ 1 AE o podejrzanym związku z leczeniem	58/160 (36,3%)	30/160 (18,8%)	1,93 (1,32; 2,83) p = 0,0007	0,18 (0,08; 0,27) NNH = 6 (4; 13) p = 0,0004
	AEs prowadzące do przerwania leczenia którymkolwiek z leków stosowanych w badaniu	1/160 (0,6%)	0/160 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,09) p = 0,5001	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4750

Predefiniowane zdarzenia niepożądane podlegające monitorowaniu

Z uwagi na znany profil bezpieczeństwa terapii pertuzumabem i trastuzumabem, w badaniu FeDeriCa oraz w badaniu PHranceSCa oceniano również predefiniowane zdarzenia niepożądane.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki zaktualizowanej analizy dotyczącej częstości występowania predefiniowanych zdarzeń niepożądanych podlegających monitorowaniu z badania FeDeriCa. Analiza uwzględnia następujące zdarzenia niepożądane, oceniane osobno w grupie pacjentów leczonych przedoperacyjnie, pooperacyjnie oraz ogółem:

- ≥ 1 predefiniowane AE podlegające monitorowaniu,
- reakcja anafilaktyczna lub nadwrażliwości,
- reakcja anafilaktyczna lub nadwrażliwości w stopniu ≥ 3 ,
- reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania,
- reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania w stopniu ≥ 3 ,
- ciężka (ang. serious) wysypka/reakcja skórna,
- ciężka (ang. serious) wysypka/reakcja skórna w stopniu ≥ 3 ,
- biegunka,
- biegunka w stopniu ≥ 3 ,
- dysfunkcja serca,
- dysfunkcja serca w stopniu ≥ 3 ,
- śródmiąższowa choroba płuc (ILD),
- śródmiąższowa choroba płuc (ILD) w stopniu ≥ 3 ,
- neutropenia/gorączka neutropeniczna,
- neutropenia/gorączka neutropeniczna w stopniu ≥ 3 ,
- ciężkie zapalenie błony śluzowej (mucositis),
- ciężkie zapalenie błony śluzowej (mucositis) w stopniu ≥ 3 ,
- AEs związane z ciążą i noworodkiem,
- AEs związane z ciążą i noworodkiem w stopniu ≥ 3 .

W grupie pacjentów leczonych adjuwantowo, u stosujących terapię podskórną istotnie częściej występowały reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania w porównaniu z terapią dożylną. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy, wszystkie reakcje miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. W okresie adjuwantowym, u pacjentów stosujących terapię podskórną istotnie rzadziej występowała neutropenia lub gorączka neutropeniczna niż u pacjentów stosujących terapię podawaną dożylnie.

W całym okresie badania, u pacjentów stosujących terapię PERT/TRAS SC rzadziej występowała dysfunkcja serca w ≥ 3 stopniu nasilenia niż u chorych w grupie PERT IV + TRAS IV.

W zakresie pozostałych predefiniowanych AEs podlegających monitorowaniu w badaniu obserwowano zbliżoną częstość występowania w obu porównywanych grupach, bez względu na etap leczenia.

W badaniu PHranceSCa wśród predefiniowanych zdarzeń niepożądanych podlegających monitorowaniu znalazły się:

- anafilaksja i reakcje nadwrażliwości,
- reakcje związane z podaniem,
- zaburzenia czynności serca,
- biegunka w stopniu ≥ 3 ,
- wysypka / reakcje skórne,
- zapalenie błony śluzowej (mucositis),
- zdarzenie płucne,
- zdarzenia związane z ciążą i u noworodka,
- śródmiąższowa choroba płuc,
- neutropenia / gorączka neutropeniczna.

W grupie chorych leczonych terapią podskórną w porównaniu do grupy osób leczonych dożylnie IS częściej występowały reakcje związane z podaniem leku, natomiast IS rzadziej występowały zdarzenia płucne. W zakresie pozostałych AEs podlegających monitorowaniu w badaniu obserwowano zbliżoną częstość występowania w obu porównywanych grupach.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla tych punktów końcowych, dla których obserwowano IS różnice pomiędzy grupami.

Tabela 27. Predefiniowane zdarzenia niepożądane podlegające monitorowaniu dla których odnotowano IS różnice pomiędzy badanymi grupami w badaniu FeDeriCa (Im 2021) oraz PHranceSCa

Badanie, rodzaj terapii	Punkt końcowy	PERT/TRAS SC, n/N (%)	PERT IV + TRAS IV, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
FeDeriCa, terapia adjuwantowa	Reakcje zw. z wlewem/ wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania	43/248 (17,3%)	12/252 (4,8%)	3,64 (1,97; 6,74) p < 0,0001	0,13 (0,07; 0,18) NNH = 8 (6; 14) p < 0,0001
	Neutropenia/ gorączka neutropeniczna	31/248 (12,5%)	49/252 (19,4%)	0,64 (0,42; 0,97) p = 0,0366	-0,07 (-0,13; -0,01) NNT = 15 (8; 181) p = 0,0331
FeDeriCa, terapia ogółem	Dysfunkcja serca w stopniu ≥ 3	3/248 (1,2%)	12/252 (4,8%)	0,25 (0,07; 0,89) p = 0,0321	-0,04 (-0,07; -0,01) NNT = 29 (16; 169) p = 0,0187
PHranceSCa, terapia adjuwantowa	Reakcje związane z podaniem ogółem	38/160 (23,8%)	9/160 (5,6%)	4,22 (2,11; 8,44) p < 0,0001	0,18 (0,11; 0,26) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001
	Zdarzenie płucne ogółem	11/160 (6,9%)	25/160 (15,6%)	0,44 (0,22; 0,86) p = 0,0170	-0,09 (-0,16; -0,02) NNT = 12 (7; 53) p = 0,0124

Zdarzenia niepożądane, dla których zaobserwowano IS różnicę pomiędzy badanymi grupami

W AKL wnioskodawcy na str. 73-91 zawarto szczegółową analizę zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w badaniu FeDeriCa, uwzględniającą m.in. bezpieczeństwo kardiologiczne, reakcje związane z podaniem oraz poważne zdarzenia niepożądane (3-5 stopień nasilenia) wg klas układów i narządów MedDRA. Dla większości badanych AEs nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami. Poniżej przedstawiono najważniejsze zaobserwowane różnice.

Wyniki analizy głównej, dotyczącej terapii neoadjuwantowej wskazują, że pacjenci leczeni terapią podskórną IS częściej byli narażeni na wystąpienie reakcji w miejscu podania (wystąpienie reakcji do 24 od podania) niż pacjenci otrzymujący lek dożylnie. W grupie otrzymującej PERT/TRAS SC IS rzadziej występowały reakcje układowe związane z wstrzyknięciem lub wlewem, związane z leczeniem, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia anty-HER2 oraz poważna niedokrwistość niż u pacjentów leczonych dożylnie.

Analiza zaktualizowana o dodatkowe 12 miesięcy wskazuje, iż zastosowanie terapii podskórnej wiązało się z IS niższym ryzykiem wystąpienia bezobjawowej, lub z łagodnymi objawami, dysfunkcji skurczowej lewej komory (niewydolność serca w stopniu NYHA II), zdefiniowanej jako spadek LVEF o ≥ 10 p.p. do bezwzględnej wartości LVEF < 50%, potwierdzonej w drugiej ocenie w porównaniu z terapią dożylną.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli, pozostałe informacje znajdują się w AKL Wnioskodawcy. Ponadto w AKL wnioskodawcy znajduje się również analiza bezpieczeństwa porównywanych terapii w zakresie: zdarzeń niepożądanych wg konsekwencji dla przebiegu leczenia systemowego, zdarzeń niepożądanych w podgrupach wg masy ciała, immunogenności.

Tabela 28. Najważniejsze punkty końcowe związane z bezpieczeństwem, dla których zaobserwowano IS różnice pomiędzy grupami w badaniu FeDeriCa (populacja safety), analiza główna (Tan 2021) lub zaktualizowana po 12 mies. (Im 2021)

Rodzaj analizy w badaniu FeDeriCa	Kategoria punktu końcowego	Punkt końcowy	PERT/TRAS SC, n/N (%)	PERT IV + TRAS IV, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Analiza główna - neoadjuwant (Tan 2021)	Reakcje związane z podaniem	Reakcje układowe związane z wstrzyknięciem lub wlewem,	3/248 (1,2%)	26/252 (10,3%)	0,12 (0,04; 0,38) p = 0,0004	-0,09 (-0,13; -0,05) NNT = 11

Rodzaj analizy w badaniu FeDeriCa	Kategoria punktu końcowego	Punkt końcowy	PERT/TRAS SC, n/N (%)	PERT IV + TRAS IV, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
		związane z leczeniem, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia anty-HER2				(8; 20) p < 0,0001
		Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (raportowane w ramach kategorii AEs: reakcje związane z wlewem i z podaniem, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia)	32/248 (12,9%)	0/252 (0,0%)	66,04 (4,07; 1072,65) p = 0,0032	0,13 (0,09; 0,17) NNH = 8 (6; 12) p < 0,0001
	Poważne zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość stopnia 3-4	3/248 (1,2%)	11/252 (4,4%)	0,28 (0,08; 0,98) p = 0,0467	-0,03 (-0,06; 0,00) NNT = 32 (17; 346) p = 0,0309
Analiza zaktualizowana - neoadjuwant (Im 2021)	Bezpieczeństwo kardiologiczne	II-rzędowe zdarzenie kardiologiczne* – potwierdzone drugą oceną LVEF	2/248 (0,8%)	10/252 (4,0%)	0,20 (0,04; 0,92) p = 0,0384	-0,03 (-0,06; -0,01) NNT = 32 (18; 198) p = 0,0196

* wystąpienie bezobjawowej, lub z łagodnymi objawami, dysfunkcji skurczowej lewej komory (niewydolność serca w stopniu NYHA II), zdefiniowanej jako spadek LVEF ≥ 10 p.p. do bezwzględnej wartości LVEF <50%, potwierdzony w drugiej ocenie;

W AKL wnioskodawcy na stronach 99-110 zawarto szczegółową analizę zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu PHranceSCa, uwzględniającą m.in. reakcje związane z wstrzyknięciem / wlewem, AEs prowadzące do przerwania lub modyfikacji leczenia, dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego, ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA. Dla większości badanych AEs nie odnotowano różnic pomiędzy badanymi grupami, jedynie miejscowa reakcja związana z wstrzyknięciem/ wlewem częściej występowała u chorych otrzymujących terapię podawaną podskórnie.

Poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące zaobserwowanych różnic, pozostałe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Tabela 29. Najważniejsze punkty końcowe związane z bezpieczeństwem, dla których zaobserwowano IS różnice pomiędzy grupami w badaniu PHranceSCa (populacja safety, faza cross-over, adjuwant)

Kategoria punktu końcowego	Punkt końcowy	PERT/TRAS SC, n/N (%)	PERT IV + TRAS IV, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Reakcje związane z wstrzyknięciem / wlewem	Miejscowa reakcja związana z wstrzyknięciem / wlewem (porównanie okresów leczenia)	36/160 (22,5%)	1/160 (0,6%)	36,00 (5,00; 259,41) p = 0,0004	0,22 (0,15; 0,28) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
	Miejscowa reakcja związana z wstrzyknięciem / wlewem w cyklach 1-3 przed skrzyżowaniem grup (porównania grup równoległych w cyklach 1-3 i 4-6)	24/80 (30,0%)	1/80 (1,3%)	24,00 (3,33; 173,17) p = 0,0016	0,29 (0,18; 0,39) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001
	Miejscowa reakcja związana z wstrzyknięciem / wlewem w cyklach 4-6 po skrzyżowaniu grup (porównania grup równoległych w cyklach 1-3 i 4-6)	12/80 (15,0%)	0/80 (0,0%)	25,00 (1,51; 415,20) p = 0,0248	0,15 (0,07; 0,23) NNH = 7 (5; 15) p = 0,0003

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia nasilenia w badaniu FeDeriCa było łysienie, które wystąpiło u 77% pacjentów w grupie badanej, nudności (57%), biegunka (54%) oraz niedokrwistość (32%).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy porównawczej w zakresie zdarzeń niepożądanych w 1 lub 2 stopniu nasilenia, które wystąpiły u $\geq 10\%$ chorych w ≥ 1 z grup badania FeDeriCa, która była uwzględniona jedynie w publikacji Tan 2021 (analiza główna, obejmująca wyłącznie etap leczenia neoadiuwantowego). W grupie leczonej terapią podskórną rzadziej niż w grupie leczonej terapią podawaną dożylnie występowały: neutropenia, leukopenia oraz reakcja związana z wlewem. Częstość występowania pozostałych AEs była porównywalna w obu grupach. Szczegółowe dane oraz obliczenia wnioskodawcy znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 30. Najczęściej występujące ($\geq 10\%$ w ≥ 1 z grup) zdarzenia niepożądane w 1 lub 2 stopniu nasilenia w badaniu FeDeriCa (populacja safety), analiza główna (Tan 2021), neoadiuwant

Zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA	Punkt końcowy	PERT/TRAS SC, n/N (%)	PERT IV + TRAS IV, n/N (%)	RR (95% CI) p =	RD (95% CI) p =
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	190/248 (76,6%)	177/252 (70,2%)	1,09 (0,98; 1,21) p = 0,1074	0,06 (-0,01; 0,14) p = 0,1056
	Wysypka	30/248 (12,1%)	44/252 (17,5%)	0,69 (0,45; 1,06) p = 0,0941	-0,05 (-0,12; 0,01) p = 0,0900
	Suchość skóry	32/248 (12,9%)	31/252 (12,3%)	1,05 (0,66; 1,66) p = 0,8394	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8394
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	142/248 (57,3%)	150/252 (59,5%)	0,96 (0,83; 1,12) p = 0,6075	-0,02 (-0,11; 0,06) p = 0,6072
	Biegunka	133/248 (53,6%)	134/252 (53,2%)	1,01 (0,86; 1,19) p = 0,9189	0,00 (-0,08; 0,09) p = 0,9189
	Zapalenie jamy ustnej	60/248 (24,2%)	58/252 (23,0%)	1,05 (0,77; 1,44) p = 0,7565	0,01 (-0,06; 0,09) p = 0,7565
	Zaparcia	54/248 (21,8%)	52/252 (20,6%)	1,06 (0,75; 1,48) p = 0,7554	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7553
	Wymioty	47/248 (19,0%)	43/252 (17,1%)	1,11 (0,76; 1,62) p = 0,5829	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5827
	Dyspepsja	31/248 (12,5%)	26/252 (10,3%)	1,21 (0,74; 1,98) p = 0,4435	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,4427
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie (astenia)	69/248 (27,8%)	74/252 (29,4%)	0,95 (0,72; 1,25) p = 0,7028	-0,02 (-0,09; 0,06) p = 0,7027
	Zmęczenie	66/248 (26,6%)	55/252 (21,8%)	1,22 (0,89; 1,67) p = 0,2128	0,05 (-0,03; 0,12) p = 0,2109
	Zapalenie śluzówek	35/248 (14,1%)	47/252 (18,7%)	0,76 (0,51; 1,13) p = 0,1729	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1695
	Gorączka	30/248 (12,1%)	38/252 (15,1%)	0,80 (0,51; 1,25) p = 0,3322	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3299
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	36/248 (14,5%)	48/252 (19,0%)	0,76 (0,51; 1,13) p = 0,1776	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1742
	Zaburzenia smaku (dysgeuzja)	41/248 (16,5%)	35/252 (13,9%)	1,19 (0,79; 1,80) p = 0,4113	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,4104
	Obwodowa neuropatia czuciowa	36/248 (14,5%)	34/252 (13,5%)	1,08 (0,70; 1,66) p = 0,7415	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7415
	Neuropatia obwodowa	27/248 (10,9%)	28/252 (11,1%)	0,98 (0,60; 1,61) p = 0,9362	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,9362
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Mięśnioból	52/248 (21,0%)	42/252 (16,7%)	1,26 (0,87; 1,82) p = 0,2200	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2181
	Ból stawu	38/248 (15,3%)	44/252 (17,5%)	0,88 (0,59; 1,31) p = 0,5191	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,5183
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	81/248 (32,7%)	96/252 (38,1%)	0,86 (0,68; 1,09) p = 0,2053	-0,05 (-0,14; 0,03) p = 0,2031

Zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA	Punkt końcowy	PERT/TRAS SC, n/N (%)	PERT IV + TRAS IV, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	Neutropenia	26/248 (10,5%)	44/252 (17,5%)	0,60 (0,38; 0,94) p = 0,0270	-0,07 (-0,13; -0,01) NNT = 15 (8; 108) p = 0,0236
	Leukopenia	13/248 (5,2%)	31/252 (12,3%)	0,43 (0,23; 0,79) p = 0,0073	-0,07 (-0,12; -0,02) NNT = 15 (9; 47) p = 0,0049
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	31/248 (12,5%)	46/252 (18,3%)	0,68 (0,45; 1,04) p = 0,0775	-0,06 (-0,12; 0,01) p = 0,0734
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	25/248 (10,1%)	36/252 (14,3%)	0,71 (0,44; 1,14) p = 0,1539	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1495
	Zmniejszona liczba neutrofilii*	27/248 (10,9%)	34/252 (13,5%)	0,81 (0,50; 1,30) p = 0,3749	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3728
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	32/248 (12,9%)	30/252 (11,9%)	1,08 (0,68; 1,73) p = 0,7349	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7349
	Krwawienie z nosa	27/248 (10,9%)	34/252 (13,5%)	0,81 (0,50; 1,30) p = 0,3749	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3728
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ból pozabiegowy	30/248 (12,1%)	23/252 (9,1%)	1,33 (0,79; 2,22) p = 0,2829	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2807
	Reakcja związana z wlewem	9/248 (3,6%)	33/252 (13,1%)	0,28 (0,14; 0,57) p = 0,0004	-0,09 (-0,14; -0,05) NNT = 11 (8; 22) p = 0,0001
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	38/248 (15,3%)	46/252 (18,3%)	0,84 (0,57; 1,24) p = 0,3817	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3801
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	19/248 (7,7%)	26/252 (10,3%)	0,74 (0,42; 1,31) p = 0,3018	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2984
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	37/248 (14,9%)	27/252 (10,7%)	1,39 (0,88; 2,21) p = 0,1620	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,1590

* co nie jest równoznaczne z neutropenią: definicja tego zdarzenia to „wynik badania laboratoryjnego, wskazujący na zmniejszenie liczby neutrofilii w próbce krwi”

W badaniu PHranceSCa najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia nasilenia były: reakcja w miejscu wstrzyknięcia, która wystąpiła u 22,5% uczestników grupy badanej, popromienne uszkodzenie skóry (11% w grupie badanej) oraz biegunka (8% w grupie badanej).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy porównawczej w zakresie nieciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u $\geq 10\%$ chorych w ≥ 1 z grup badania PHranceSCa w fazie *cross-over*. W AKL wnioskodawcy na str. 111-113 przedstawiono wyniki dla zdarzeń, które wystąpiły u co najmniej 5% badanych w co najmniej jednej grupie w przebiegu całego badania (w trakcie fazy *cross-over* oraz w trakcie fazy kontynuacji leczenia).

W grupie leczonej terapią podskórną IS częściej niż w grupie otrzymującej leki dożylnie obserwowano wystąpienie co najmniej 1 nieciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Tabela 31. Najczęściej występujące ($\geq 10\%$ w fazie *cross-over*) nieciężkie zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA w badaniu PHranceSCa (populacja safety, adjuwant)

Zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA	Punkt końcowy	PERT/TRAS SC, n/N (%)	PERT IV + TRAS IV, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
≥ 1 nieciężkie AE*		77/160 (48,1%)	57/160 (35,6%)	1,35 (1,04; 1,76) p = 0,0251	0,13 (0,02; 0,23) NNH = 8 (5; 57) p = 0,0223
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Popromienne uszkodzenie skóry	17/160 (10,6%)	27/160 (16,9%)	0,63 (0,36; 1,11) p = 0,1091	-0,06 (-0,14; 0,01) p = 0,1031

Zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA	Punkt końcowy	PERT/TRAS SC, n/N (%)	PERT IV + TRAS IV, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	36/160 (22,5%)	0/160 (0,0%)	73,00 (4,52; 1179,24) p = 0,0025	0,23 (0,16; 0,29) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	13/160 (8,1%)	16/160 (10,0%)	0,81 (0,40; 1,63) p = 0,5600	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5589

* próg raportowania: wystąpienie u $\geq 5\%$ chorych, w całym okresie trwania badania

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa umieszczone w ChPL Phesgo

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Phesgo jest: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą m.in.: rekombinowana ludzka hialuronidaza, L-histydyna, L-histydyny chlorowoderek jednowodny, α, α -trehaloza dwuwodna, L-metionina, polisorbit 20 (E432).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zaburzenia czynności lewej komory (w tym zastoinowa niewydolność serca)

Po zastosowaniu produktów leczniczych hamujących aktywność HER2, w tym pertuzumabu i trastuzumabu zgłaszano zmniejszenie LVEF. Częstość występowania objawów zaburzeń funkcji skurczowej lewej komory (ang. left ventricular dysfunction, LVD [zastoinowa niewydolność serca]) była większa u pacjentów leczonych pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w porównaniu z pacjentami leczonymi trastuzumabem i chemioterapią. W leczeniu adjuwantowym większość zgłoszonych przypadków objawowej niewydolności serca dotyczyło pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię opartą na antracyklinach. Pacjenci, którzy wcześniej otrzymali antracykliny lub radioterapię klatki piersiowej mogą podlegać większemu ryzyku zmniejszenia LVEF na podstawie badań z dożylnym podaniem pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią.

Pacjenci z ciężką chorobą serca lub schorzeniami medycznymi dotyczącymi serca w wywiadzie, zaburzeniami komorowego rytmu serca w wywiadzie lub czynnikami ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca zostali wykluczeni z badania rejestracyjnego FEDERICA w (neo-)adjuwantowej terapii wczesnego raka piersi z zastosowaniem produktu leczniczego Phesgo.

Produkt leczniczy Phesgo nie był badany u pacjentów z: wartością LVEF < 55% przed rozpoczęciem leczenia (wczesny rak piersi) lub < 50% (przerzutowy rak piersi); występowaniem w wywiadzie zastoinowej niewydolności serca (ang. congestive heart failure, CHF); stanami mogącymi zaburzać czynność lewej komory, takimi jak niewyrównane nadciśnienie, ostatnio przebyty zawał mięśnia sercowego, poważne zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia lub skumulowana wcześniejsza ekspozycja na antracykliny wynosząca >360 mg/m² pc. doksorubicyny lub jej równoważnika. Ponadto, leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią nie było badane u pacjentów ze zmniejszeniem LVEF < 50% podczas wcześniejszej terapii adjuwantowej trastuzumabem.

Należy oznaczyć wartość LVEF przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Phesgo, a następnie wykonywać oznaczenia w regularnych odstępach podczas leczenia (np. raz podczas terapii neoadjuwantowej i co 12 tygodni w leczeniu adjuwantowym i w leczeniu choroby przerzutowej), aby upewnić się, że wartość LVEF mieści się w granicach normy. Jeśli wartość LVEF zmniejszy się, jak opisano w punkcie 4.2 ChPL Phesgo i nie nastąpi poprawa, lub jeśli dalej zmniejszy się w kolejnym oznaczeniu, należy poważnie rozważyć zakończenie leczenia produktem leczniczym Phesgo, chyba, że uznaje się, iż korzyści dla danego pacjenta przeważają nad zagrożeniami.

Ryzyko kardiologiczne powinno być dokładnie rozważone i wyważone w stosunku do potrzeb medycznych danego pacjenta przed zastosowaniem produktu leczniczego Phesgo z antracykliną. Działanie farmakologiczne

leków ukierunkowanych na HER2 i antracyklin wskazuje, że można spodziewać się większego ryzyka toksycznych działań na serce podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Phesgo i antracyklin w porównaniu z ich sekwencyjnym stosowaniem.

Sekwencyjne stosowanie produktu leczniczego Phesgo (w skojarzeniu z taksanem) oceniano po podaniu doksorubicyny wchodzącej w skład dwóch schematów opartych na antracyklinach w badaniu FEDERICA, natomiast sekwencyjne stosowanie dożylnego pertuzumabu (w skojarzeniu z trastuzumabem i taksanem) oceniano po podaniu epirubicyny lub doksorubicyny jako elementów wielu schematów opartych na antracyklinach w badaniach APHINITY i BERENICE. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania dożylnego pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i antracykliną. W badaniu TRYPHAENA dożylny pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem podawano jednocześnie z epirubicyną w ramach schematu FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) (patrz punkty 4.8 i 5.1). Leczenie zastosowano wyłącznie u pacjentów nieotrzymujących wcześniej chemioterapii, którzy otrzymali małe skumulowane dawki epirubicyny (do 300 mg/m² pc.). W tym badaniu bezpieczeństwo kardiologiczne było podobne do bezpieczeństwa obserwowanego u pacjentów otrzymujących ten sam schemat, ale z pertuzumabem podawanym sekwencyjnie (po chemioterapii FEC).

Reakcje związane z wstrzyknięciem/reakcje związane z infuzją (ang. injection-related reactions/infusion-related reactions, IRR)

Stosowanie produktu leczniczego Phesgo wiązało się z występowaniem reakcji związanych z wstrzyknięciem. Reakcje związane z wstrzyknięciem były definiowane jako każda reakcja układowa przebiegająca z takimi objawami, jak gorączka, dreszcze, ból głowy, prawdopodobnie z powodu uwalniania cytokin występująca w ciągu 24 godzin od podania produktu leczniczego Phesgo. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta podczas i przez 30 minut po podaniu dawki nasycającej oraz podczas i przez 15 minut po podaniu dawki podtrzymującej produktu leczniczego Phesgo. W przypadku wystąpienia istotnej reakcji związanej z wstrzyknięciem, należy zmniejszyć prędkość wstrzykiwania lub je przerwać oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy rozważyć trwałe zakończenie leczenia u pacjentów z ciężkimi reakcjami związanymi z wstrzyknięciem. Chociaż po zastosowaniu produktu leczniczego Phesgo nie obserwowano zgonów w wyniku reakcji związanych z wstrzyknięciem, należy zachować ostrożność, ponieważ śmiertelne reakcje związane z infuzją występowały w przebiegu leczenia dożylnym pertuzumabem w skojarzeniu z dożylnym trastuzumabem i chemioterapią.

Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja

Należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem reakcji nadwrażliwości. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję i zdarzenia powodujące zgon były obserwowane po podaniu pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią. Większość reakcji anafilaktycznych wystąpiła w ciągu pierwszych 6-8 cykli leczenia, gdy pertuzumab i trastuzumab były podawane w skojarzeniu z chemioterapią. Produkty lecznicze do leczenia takich reakcji, a także sprzęt stosowany w nagłych wypadkach, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia. Produkt leczniczy Phesgo należy trwale odstawić w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości stopnia 4. według NCI-CTCAE (anafilaksji), skurczu oskrzeli lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Produkt leczniczy Phesgo jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na pertuzumab, trastuzumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Gorączka neutropeniczna

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Phesgo w skojarzeniu z taksanem podlegają większemu ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej.

Pacjenci leczeni dożylnym pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem podlegają zwiększonemu ryzyku gorączki neutropenicznej w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo, trastuzumabem i docetakselem, zwłaszcza podczas 3 pierwszych cykli leczenia. W badaniu CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi nadir liczby granulocytów obojętnochłonnych był podobny u pacjentów leczonych pertuzumabem i u pacjentów otrzymujących placebo. Większa częstość występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów leczonych pertuzumabem wiązała się z większą częstością występowania zapalenia błony śluzowej i biegunki u tych pacjentów. Po zakończeniu podawania docetakselu nie zgłaszano żadnych zdarzeń gorączki neutropenicznej.

Biegunka

Phesgo może wywoływać ciężką biegunkę. Biegunka występuje najczęściej podczas jednoczesnego podawania z taksanami. Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) podlegają większemu ryzyku biegunki w porównaniu z pacjentami młodszymi (< 65 lat). Biegunkę należy leczyć zgodnie ze standardowymi praktykami i wytycznymi. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Phesgo, jeśli nie uzyska się poprawy stanu pacjenta. Po opanowaniu biegunki leczenie produktem leczniczym Phesgo można wznowić.

Zdarzenia dotyczące płuc

Po wprowadzeniu trastuzumabu do obrotu zgłaszano poważne zdarzenia dotyczące płuc. W sporadycznych przypadkach zdarzenia te były śmiertelne. Ponadto, zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, w tym nacieki w płucach, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie płuc, zapalenie płuc spowodowane przez czynniki niezakaźne, wysięk opłucnowy, zespół zaburzeń oddechowych, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechową. Czynniki ryzyka związane ze śródmiąższową chorobą płuc obejmują wcześniejsze lub równoczesne leczenie innymi lekami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wywoływaniem śródmiąższowej choroby płuc, takimi jak taksany, gemcytabina, winorelbina i radioterapia. Zdarzenia te mogą wystąpić w ramach reakcji związanej z infuzją lub mieć odroczone początek. Pacjenci z dusznością spoczynkową z powodu powikłań zaawansowanej choroby nowotworowej i chorób współistniejących mogą podlegać zwiększonemu ryzyku zdarzeń dotyczących płuc. Z tego względu tych pacjentów nie należy leczyć produktem leczniczym Phesgo. Należy zachować ostrożność w odniesieniu do zapalenia płuc o etiologii niezakaźnej, szczególnie u pacjentów jednocześnie przyjmujących taksany.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (ADRs) ($\geq 30\%$) zgłaszanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo lub dożylnym pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią były: łysienie, biegunka, nudności, niedokrwistość, astenia i bóle stawów.

Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (SAE) ($\geq 1\%$) zgłaszanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo lub dożylnym pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem były: gorączka neutropeniczna, niewydolność serca, gorączka, neutropenia, posocznica w przebiegu neutropenii, zmniejszenie liczby granulocytów i zapalenie płuc.

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Phesgo był na ogół spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania dożylnego pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem, z występowaniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia jako dodatkowego działania niepożądanego (ADR) (14,9% w por. z 0,4%).

EMA, FDA, URPL

Na stronie EMA, FDA, URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Phesgo, które nie znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Produkt Phesgo znajduje się na liście EMA dla produktów leczniczych objętych dodatkowym monitoringiem.

4.3. Komentarz Agencji

Celem przedmiotowej analizy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Phesgo, preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach, w postaci do wstrzyknięć podskórnych, w populacji chorych na wczesnego lub zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi. Ponadto poza oceną skuteczności i bezpieczeństwa analiza kliniczna obejmowała porównawczą ocenę profilu farmakokinetycznego oraz ocenę dodatkowych korzyści związanych z nową drogą podania.

W procesie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych odnaleziono dwa badania kliniczne z randomizacją FeDeriCa i PHranceSCa. W ramach wyszukiwania opracowań wtórnych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Badanie FeDeriCa było badaniem RCT III fazy bez zaślepienia, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w którym pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych (PERT/TRAS SC) porównano z terapią pertuzumabem i trastuzumabem do wlewów dożylnych stosowanych z osobnych preparatów (PERT IV+TRAS IV). Badanie obejmowało okres leczenia neoadjuwantowego (8 cykli chemioterapii, w tym w cyklach 5-8 dodanie terapii anty-HER2) oraz następujące po nim leczenie chirurgiczne i 14 cykli terapii adjuwantowej anty-HER2.

Badanie PHranceSCa było badaniem RCT II fazy bez zaślepienia, przeprowadzonym w schemacie grup naprzemiennych (*cross-over*). W badaniu porównano ze sobą dwa schematy leczenia, na które w grupie A składała się terapia PERT IV+TRAS IV (cykl 1-3), a następnie PERT/TRAS SC (cykl 4-6), a w grupie B terapia PERT IV+TRAS IV (cykl 1-3), a następnie PERT/TRAS SC (cykl 4-6). W badaniu analizowano okres leczenia adjuwantowego (6 cykli fazy *cross-over* + kontynuacja terapii).

W badaniu FeDeriCa nie wykazano istotnych statystycznie różnic między PERT/TRAS SC a PERT IV + TRAS IV w zakresie częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym oraz częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantowe.

Ocenę farmakokinetyczną przeprowadzoną w ramach badania FeDeriCa oparto na stężeniu minimalnym (C_{trough}) pertuzumabu i trastuzumabu w surowicy w 7. cyklu leczenia, maksymalnym stężeniu (C_{max}) pertuzumabu i trastuzumabu, czasie do uzyskania C_{max} oraz ekspozycji na pertuzumab i trastuzumab, wyrażonej wartością AUC₀₋₂₁. Uzyskane wyniki wskazują, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu po podaniu podskórnym były nie mniejsze, niż w przypadku podania dożylnego, a ekspozycja na pertuzumab i trastuzumab była podobna w obu grupach. Średnia C_{max} pertuzumabu i trastuzumabu w 7. cyklu była niższa w grupie stosującej terapię podskórną względem stosującej terapię dożylną. Czas do osiągnięcia stężeń maksymalnych (T_{max}) był wyższy w grupie stosującej terapię podskórną względem grupy stosującej terapię dożylną.

Wyniki badania PHranceSCa oceny wpływu leczenia na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL), wyrażonej w postaci średnich zmian wskaźnika EORTC QLQ-C30 Global Health Status względem wartości wyjściowej po pierwszym i drugim etapie fazy *cross-over* oraz do cyklu 15 lub zakończenia leczenia adjuwantowego, wskazują, że notowane średnie zmiany były minimalne i porównywalne pomiędzy porównywanymi interwencjami. Tym samym w badaniu nie wykazano różnic między grupami w zakresie wpływu leczenia na HRQoL.

W badaniu PHranceSCa przeprowadzono także ocenę wpływu drogi podania terapii na jakość życia pacjentek za pomocą kwestionariusza TASQ. Spośród pięciu domen kwestionariusza, w 4 domenach (zadowolenia z leczenia, wpływu na funkcjonowanie psychiczne, wpływu na aktywności życia codziennego, komfortu leczenia) średnie wyniki po okresie leczenia terapią podskórną były wyższe niż po okresie leczenia terapią dożylną. Jedynie w domenie „wpływ na funkcjonowanie fizyczne” średni wynik po okresie leczenia terapią podskórną był niższy niż po okresie leczenia terapią dożylną. Różnice między grupami dla wszystkich domen były istotne statystycznie. Nie można określić czy różnice były również istotne klinicznie, ponieważ kwestionariusz TASQ nie został wcześniej poddany walidacji i nie wyznaczono minimalnych różnic istotnych klinicznie.

W badaniu PHranceSCa oceniono również wybór terapii do kontynuacji leczenia adjuwantowego po ukończeniu fazy *cross-over* oraz spójność wyboru dokonanego przez pacjentkę z uprzednim wskazaniem terapii preferowanej w kwestionariuszu PPQ. Zdecydowana większość pacjentek (86,9%) po ukończeniu fazy *cross-over* wybrała do kontynuacji terapii adjuwantowej anty-HER2 postać podskórną. Postać dożylną wybrało 13,1% pacjentek. Spójność wyboru terapii podskórnej do kontynuacji leczenia adjuwantowego z preferencją wyboru tej postaci w kwestionariuszu PPQ była pełna.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o wyniki badań FeDeriCa i PHranceSCa (w porównaniu z analizą skuteczności, w badaniu FeDeriCa dostępna była analiza bezpieczeństwa obejmująca okres od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do zakończenia leczenia adjuwantowego, tj. analiza zaktualizowana o dodatkowe 12 miesięcy względem analizy głównej).

W badaniu FeDeriCa u pacjentów leczonych w okresie przedoperacyjnym zanotowano 2 zgony z powodu zdarzenia niepożądanego, po jednym w każdej z badanych grup, które nie zostały zakwalifikowane jako związane z leczeniem. U pacjentów leczonych w okresie pooperacyjnym zanotowano także 2 zgony z powodu zdarzenia niepożądanego, po jednym w każdej z badanych grup. Zgon w grupie otrzymującej terapię podskórną (przyczyna niewyjaśniona) nie został zakwalifikowany jako związany z leczeniem, natomiast zgon w grupie leczonej preparatami podawanymi dożylnie (niewydolność serca, która wystąpiła w okresie leczenia adjuwantowego) uznano za związany z leczeniem. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

W badaniu PHranceSCa nie odnotowano żadnych AEs prowadzących do zgonu.

Zarówno w badaniu FeDeriCa, jak i w badaniu PHranceSCa, odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane, co najmniej 1 zdarzenie w stopniu 3-5, co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane, był porównywalny w obu badanych grupach. W badaniu FeDeriCa u pacjentów leczonych adjuwantowo, w grupie leczonej terapią podskórną odnotowano IS wyższą częstość występowania AEs związanych z leczeniem anty-HER2 w porównaniu z grupą leczoną dożylnie (w grupie leczonej neoadjuwantowo nie odnotowano różnic pomiędzy grupami). Odsetek chorych, u których wystąpiło AE prowadzące do wycofania terapii anty-HER2 był porównywalny w obu badanych grupach, zarówno wśród chorych leczonych przed-, jak i pooperacyjnie. W badaniu PHranceSCa, w grupie leczonej terapią podskórną odnotowano IS większą częstość AEs o podejrzanym związku z leczeniem niż w grupie otrzymującej leki dożylnie. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły AEs prowadzące do przerwania leczenia którymkolwiek z leków stosowanych w badaniu, był porównywalny w obu grupach.

Wyniki analizy porównawczej w zakresie zdarzeń niepożądanych w 1 lub 2 stopniu nasilenia, które wystąpiły u ≥ 1 z grup badania FeDeriCa, przeprowadzonej z okresu leczenia neoadjuwantowego, wskazują, że AEs występowały z porównywalną częstością w obu badanych grupach. Najczęściej występującymi AEs były: łysienie, nudności, biegunka oraz niedokrwistość.

W badaniu FeDeriCa w grupie otrzymującej terapię podskórną IS częściej niż w grupie leczonej dożylnie występowały: miejscowe reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania u chorych leczonych adjuwantowo. Rzadziej w grupie terapii podskórnej niż w grupie kontrolnej występowały: neutropenia lub gorączka neutropeniczna u chorych leczonych adjuwantowo, dysfunkcja serca w ≥ 3 stopniu nasilenia w całym okresie badania, reakcje układowe związane z wstrzyknięciem lub wlewem, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia anty-HER2 oraz niedokrwistość stopnia 3-4 w okresie neoadjuwantowym.

Wyniki analizy porównawczej przeprowadzonej dla całego okresu badania PHranceSCa, wskazują, że w ≥ 1 z grup badania najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia nasilenia były: reakcja w miejscu wstrzyknięcia (IS częściej w grupie leczonej podskórnie), popromienne uszkodzenie skóry (porównywalna częstość pomiędzy grupami) oraz biegunka (porównywalna częstość pomiędzy grupami).

W badaniu PHranceSCa w grupie otrzymującej terapię podskórną IS częściej niż w grupie leczonej dożylnie występowały miejscowe reakcje związane z wstrzyknięciem / wlewem, natomiast IS rzadziej występowały zdarzenia płucne.

Wśród głównych ograniczeń analizy wymienić należy brak badań pierwotnych, które w pełni odpowiadałyby ocenianej populacji (nie odnaleziono badań, w których stosowano ocenianą interwencję u chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi), a także w pełni założonemu komparatorowi (nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano ocenianą interwencję z terapią realizowaną pertuzumabem podawanym dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym podskórnie, PERT IV+TRAS SC). Dodatkowo, w zakresie oceny skuteczności terapii lekiem Phesgo w porównaniu z terapią PERT IV+TRAS IV dostępne są jedynie wyniki dotyczące całkowitej odpowiedzi patologicznej i odpowiedzi klinicznej z okresu leczenia neoadjuwantowego. Należy też podkreślić, że uwzględnione w AKL badania RCT zostały przeprowadzone bez zaślepienia.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie 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.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Za komparator dla terapii lekiem Phesgo uznano pertuzumab i trastuzumab, podawane w formie odrębnych preparatów:

- pertuzumab do podawania dożylnego (PERT IV) + trastuzumab do podawania podskórnego (TRAS SC),

- pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania dożylnego (TRAS IV),

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Z uwagi na niewielkie w stosunku do płatnika koszty ponoszone przez pacjentów w trakcie terapii raka piersi, w szczególności brak współpłacenia pacjentów za oceniane interwencje, uznano że perspektywa wspólna płatnika i pacjentów jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W analizie ekonomicznej dla wskazania dotyczącego leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi przyjęto horyzont dożywotni

Dla wskazania dotyczącego leczenia neoadjuwantowego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi przyjęto horyzont równy czasowi trwania leczenia przedoperacyjnego we wnioskowanym programie lekowym (max. 6 cykli 3-tygodniowych).

Model

Wnioskodawca przedstawił model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel. Wyliczenia w modelu przeprowadzono osobno dla poszczególnych wskazań (leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi oraz leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka piersi) oraz komparatorów (PERT IV+TRAS SC i PERT IV+TRAS

IV). Ponadto przedstawiono zbiorcze wyniki CMA w łącznej populacji obejmującej oba wnioskowane wskazania oraz uśredniony koszt komparatora. Jako wagi dla poszczególnych kosztów przyjęto udziały oszacowane na podstawie liczby nowych pacjentów, których terapia zostanie zastąpiona przez Phesgo w 4-letnim horyzoncie analizy wpływu na budżet (z pominięciem pacjentów przełączanych na wnioskowaną interwencję w trakcie leczenia pertuzumabem i trastuzumabem w oddzielnych preparatach). Odsetki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Udział poszczególnych subpopulacji i komparatorów w zbiorczej analizie minimalizacji kosztów

Wskazanie	Terapia, którą zastąpi Phesgo	Udział w populacji całkowitej
Leczenie neoadjuwantowe 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	■

W ramach modelu zastosowano cykle o długości 3 tygodni (21 dni). Ze względu na fakt, że oceniane interwencje są podawane w pierwszym dniu cyklu, w modelu nie stosowano korekty połowy cyklu.

W ramach obliczeń kosztów leczenia chorych z zaawansowanym rakiem piersi przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5%.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji docelowej

Dane dotyczące średniej masy i powierzchni ciała populacji chorych uwzględnionych w modelu przyjęto na podstawie charakterystyki wyjściowej populacji pacjentek włączonych do badań RCT dla pertuzumabu w rozważanych wskazaniach (wnioskodawca nie odnalazł takich danych w badaniach leku Phesgo). W przypadku subpopulacji z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi zaczerpnięto dane z badania NeoSphere (publikacja główna: Gianni 2012; leczenie neoadjuwantowe chorych na HER2-dodatniego raka piersi miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu) oraz badania APHINITY (publikacja główna: von Minckwitz 2017; leczenie adiuwantowe chorych na HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy). W przypadku subpopulacji z zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi zaczerpnięto dane z badania CLEOPATRA (publikacja główna: Baselga 2012; leczenie pierwszej linii chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową).

Czas trwania leczenia PERT+TRAS

W ramach terapii neoadjuwantowej wczesnego raka piersi przyjęto czas leczenia wynoszący 4 cykle. Czas leczenia był taki sam zarówno przy stosowaniu preparatu Phesgo, jak i pertuzumabu i trastuzumabu stosowanych z osobnych preparatów.

W przypadku terapii zaawansowanego raka piersi czas leczenia pertuzumabem i trastuzumabem

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

Rysunek 1. Krzywa czasu pozostawania na leczeniu PERT+TRAS+DOC zaawansowanego raka piersi (źródło: AE wnioskodawcy)



Skuteczność kliniczna

Z uwagi na wyniki analizy klinicznej wskazującej na porównywalną skuteczność kliniczną i porównywalny profil bezpieczeństwa terapii lekiem Phesgo i terapii trastuzumabem i pertuzumabem stosowanych w osobnych preparatach, w analizie ekonomicznej nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- 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.

W analizie nie uwzględniono kosztów ponoszonych przez pacjentów, kosztów pośrednich oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Różnice w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto jako statystycznie nieistotne i pomijalne.

Charakterystykę cenową produktu leczniczego Phesgo, zgodną z wnioskiem refundacyjnym, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Charakterystyka cenowa leku Phesgo

Prezentacja leku Phesgo	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Limit finansowania [PLN]	WDŚ [PLN]
Phesgo, 1 fiol. 1200 mg/600 mg					0
Phesgo, 1 fiol. 600 mg/600 mg					0

CZN – cena zbytu netto, UCZ – rządowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

W wariantcie z RSS, zgodnie z zapisami proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka przyjęto, że

Ceny efektywne pozostałych leków tj. TRAS IV oraz leków stosowanych w chemioterapii zaczerpnięto z:

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

Dawkowanie poszczególnych terapii przyjęte w modelu można odnaleźć w AE wnioskodawcy na stronie 41. Dawkowanie pertuzumabu i trastuzumabu przyjęto zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego. Dawki pertuzumabu i trastuzumabu SC są stałe i niezależne od masy ciała. W przypadku TRAS IV oszacowano, że

- w leczeniu neoadjuwantowym wczesnego raka piersi średnia dawka nasycająca w przeliczeniu na pacjenta wyniesie [redacted], a średnia dawka podtrzymująca wyniesie [redacted];
- w leczeniu zaawansowanego raka piersi średnia dawka nasycająca w przeliczeniu na pacjenta wyniesie [redacted], a średnia dawka podtrzymująca wyniesie [redacted].

Warto wskazać, że w modelu wnioskodawcy stosowanie PERT+TRAS w preparacie złożonym bądź oddzielnie nie ma wpływu na wybór schematu oraz czas trwania chemioterapii, w związku z czym koszty chemioterapii nie są różniące między porównywanymi interwencjami.

W przypadku kosztów podania leków dla wszystkich porównywanych interwencji przyjęto, że koszt podania będzie rozliczany jako świadczenie „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”.

Ponadto w modelu uwzględniono koszt diagnostyki w programie lekowym. Kwotę rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie, w zależności od zaawansowania choroby, przyjęto na poziomie wyceny świadczeń w zał. 2 do Zarządzenie Prezesa NFZ nr 136/2021. Zgodnie z zasadami rozliczania świadczeń, ryczałt roczny za diagnostykę podczas leczenia neoadjuwantowego rozliczano jednorazowo, a ryczałt roczny podczas leczenia zaawansowanego raka piersi rozliczano proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjentek w programie. Powyższe założenia były wspólne dla wszystkich schematów leczenia porównywanych w modelu.

Tabela 34. Zestawienie danych wejściowych w analizie podstawowej modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość		Źródło/założenie
Charakterystyka populacji docelowej – chore z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi			
Średnia masa ciała	[redacted]		na podstawie danych z badań NeoSphere i APHINITY
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	[redacted]		
Charakterystyka populacji docelowej – chore z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi			
Średnia masa ciała	[redacted]		badanie CLEOPATRA
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	[redacted]		
Koszty cyklu terapii neoadjuwantowej wczesnego raka piersi			
Phesgo	Cykl 1	[redacted]	wniosek refundacyjny [redacted], dawkowanie w programie lekowym
	Cykle 2+	[redacted]	
Pertuzumab	Cykl 1	[redacted]	[redacted], dawkowanie w programie lekowym
	Cykle 2+	[redacted]	
Trastuzumab SC	Każdy cykl	[redacted]	[redacted], dawkowanie w programie lekowym
Trastuzumab IV	Cykl 1	[redacted]	średni koszt rozliczenia mg substancji w czerwcu 2021 r. (dane DGL), przy uwzględnieniu masy ciała pacjentek i dawkowania w programie lekowym
	Cykle 2+	[redacted]	
Chemioterapia	Łącznie	[redacted]	dane DGL, dane z przetargów z 2021 r., badania FeDeriCa

Parametr	Wartość		Źródło/założenie
Podanie leków	Każdy cykl	487 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ 136/2021
Diagnostyka w programie	Łącznie	3 211 zł (koszt jednorazowy)	
Koszty cyklu terapii zaawansowanego raka piersi			
Phesgo	Cykl 1	[redacted]	wniosek refundacyjny [redacted], dawkowanie w programie lekowym
	Cykle 2-21	[redacted]	
	Cykle 22+	[redacted]	
Pertuzumab	Cykl 1	[redacted]	[redacted] dawkowanie w programie lekowym
	Cykle 2-21	[redacted]	
	Cykle 22+	[redacted]	
Trastuzumab SC	Cykle 1-21	[redacted]	[redacted] dawkowanie w programie lekowym
	Cykle 22+	[redacted]	
Trastuzumab IV	Cykl 1	[redacted]	średni koszt rozliczenia mg substancji w czerwcu 2021 r. (dane DGL), przy uwzględnieniu masy ciała pacjentek i dawkowania w programie lekowym
	Cykle 2+	[redacted]	
Docetaksel	Każdy (1-6)	[redacted]	dane DGL, badania FeDeriCa
Podanie leków	Każdy cykl	487 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ 136/2021
Diagnostyka w programie	Każdy cykl	188 zł	

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ

Analizowane wskazanie	Koszt terapii Phesgo [PLN] z RSS/ bez RSS	Koszt terapii komparatorem [PLN]	Różnica kosztów [PLN] z RSS/ bez RSS
Phesgo vs PERT IV+TRAS SC			
leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi	[redacted]	[redacted]	[redacted]
leczenie I linii zaawansowanego raka piersi	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Phesgo vs PERT IV+TRAS IV			
leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi	[redacted]	[redacted]	[redacted]
leczenie I linii zaawansowanego raka piersi	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV			
Łączna populacja docelowa (leczenie neo-adiuwantowe + leczenie zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy w wariantcie z RSS stosowanie leku Phesgo w miejsce PERT IV+TRAS SC jest [redacted] w terapii neoadjuwantowej wczesnego raka piersi i [redacted] w terapii zaawansowanego raka piersi. Natomiast stosowanie leku Phesgo w miejsce PERT IV+TRAS IV jest [redacted] w terapii neoadjuwantowej wczesnego raka piersi i [redacted]

w terapii zaawansowanego raka piersi. W analizie zbiorczej dla obu wskazań i komparatorów koszt leczenia produktem Phesgo był w porównaniu z terapią PERT IV+TRAS SC/IV.

W wariancie analizy podstawowej wnioskodawcy bez RSS stosowanie leku Phesgo w miejsce PERT IV+TRAS SC było w terapii neoadjuwantowej wczesnego raka piersi i w terapii zaawansowanego raka piersi. Natomiast stosowanie leku Phesgo w miejsce PERT IV+TRAS IV było w terapii neoadjuwantowej wczesnego raka piersi i w terapii zaawansowanego raka piersi. W analizie zbiorczej dla obu wskazań i komparatorów koszt leczenia produktem Phesgo był w porównaniu z terapią PERT IV+TRAS SC/IV.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na to, iż analiza ekonomiczna przeprowadzona została w postaci analizy minimalizacji kosztów, ceny progowe szacowano w taki sposób, aby różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej była równa zero, co jest zgodne z §5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych.

W AE wskazano, że ceny progowe

Progowe ceny zbytu netto dwóch wnioskowanych prezentacji leku Phesgo przedstawiono w tabeli poniżej. Oszacowane progowe ceny zbytu netto każdej wnioskowanej prezentacji leku Phesgo były niż ceny wnioskowane.

Tabela 36. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ – progowe ceny zbytu netto

Prezentacja leku Phesgo	Progowe CZN [PLN]			
	Phesgo vs PERT IV+TRAS SC		Phesgo vs PERT IV+TRAS IV	
	wariant z RSS	wariant bez RSS	wariant z RSS	wariant bez RSS
Leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi				
Phesgo 1200 mg + 600 mg				
Phesgo 600 mg + 600 mg				
Leczenie I linii zaawansowanego raka piersi				
Phesgo 1200 mg + 600 mg				
Phesgo 600 mg + 600 mg				

Tabela 37. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ – progowe ceny zbytu netto oszacowane dla łącznej populacji docelowej i względem uśrednionego komparatora

Prezentacja leku Phesgo	Progowe CZN [PLN]	
	Phesgo vs PERT IV+TRAS IV/SC	
	wariant z RSS	wariant bez RSS
Phesgo 1200 mg + 600 mg		
Phesgo 600 mg + 600 mg		

W związku z wynikami AKL, z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych leku Phesgo, w których wykazano wyższość leku nad refundowanymi komparatorami, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Należy wskazać, iż cena wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji „*musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej*”

(...) dotyczących finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”.

Poniżej przedstawiono oszacowania współczynników ilorazu kosztu i efektu (CUR) przeprowadzone przez wnioskodawcę. Wyniki zdrowotne terapii PERT+TRAS wnioskodawca zaczerpnął

Tabela 38. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ – współczynnik ilorazu kosztu i efektu dla komparatora

Komparator	Koszt [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]
Leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi			
PERT IV+TRAS SC			
PERT IV+TRAS IV			
Leczenie I linii zaawansowanego raka piersi			
PERT IV+TRAS SC			
PERT IV+TRAS IV			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy technologią opcjonalną o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (najniższym koszcie przy jednakowym efekcie zdrowotnym) był: PERT IV+TRAS IV w leczeniu neoadjuwantowym oraz PERT IV+TRAS SC w leczeniu zaawansowanego raka piersi.

Urzędową cenę zbytu poszczególnych prezentacji leku Phesgo, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy od kosztu technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Urzędowa cena zbytu oszacowana zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Prezentacja leku Phesgo	UCZ z RSS [PLN]	UCZ bez RSS [PLN]
Leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi		
Phesgo 1200 mg + 600 mg		
Phesgo 600 mg + 600 mg		
Leczenie I linii zaawansowanego raka piersi		
Phesgo 1200 mg + 600 mg		
Phesgo 600 mg + 600 mg		

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości, testując zmiany parametrów przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 40. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy

Oznaczenie scenariusza	Parametr podlegający zmianie	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Opis źródła wartości w analizie wrażliwości
1	dyskontowanie kosztów w zaawansowanym raku piersi	tak (5%)	nie (0%)	Wytyczne HTA AOTMIT
2	liczba cykli leczenia zaawansowanego raka piersi	wg krzywej czasu leczenia		
3	liczba cykli leczenia neoadjuwantowego (min.)	4	3	Minimalna liczba cykli zgodnie z ChPL
4	liczba cykli leczenia neoadjuwantowego (max.)	4	6	Maksymalna liczba cykli zgodnie z ChPL

Oznaczenie scenariusza	Parametr podlegający zmianie	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Opis źródła wartości w analizie wrażliwości
5	cena mg trastuzumabu IV	2,47 zł		Wariant dodatkowy testowany przez AOTMiT w raporcie OT.4320.14.2020)
6	cena mg trastuzumabu IV	2,47 zł		Wariant dodatkowy testowany przez AOTMiT w raporcie OT.4320.14.2020)
7	uwzględnienie współczynników korygujących	nie	tak	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 136/2021
8	ambulatoryjne podanie Phesgo w cyklach bez jednoczesnej chemioterapii	nie	tak	Założenie wnioskodawcy, uzasadnione podaniem podskórnym Phesgo
9	horyzont czasowy dla leczenia zaawansowanego raka piersi	Dożywotni	Pośredni (3 lata)	Zgodnie ze średnim czasem trwania leczenia
10	horyzont czasowy dla leczenia zaawansowanego raka piersi	Dożywotni	Pośredni (10 lata)	Założenie wnioskodawcy
11	masa ciała pacjentek (min.)		64,51 kg w obu wskazaniach	Założenie wnioskodawcy na podstawie Hojan 2013
12	masa ciała pacjentek (max.)		72,95 kg w obu wskazaniach	Założenie wnioskodawcy na podstawie Demuth 2018
Parametr testowany wyłącznie w analizie zbiorczej				
13	udział TRAS S.C.			prognoza udziału w neoadjuwancie w oparciu o dane NFZ (trend logarytmiczny)
14	udział TRAS S.C.			prognoza udziału w neoadjuwancie w oparciu o dane NFZ (trend liniowy)
15	udział TRAS S.C.			prognoza udziału w terapii zaawansowanego raka piersi w oparciu o dane NFZ (trend logarytmiczny)
16	udział TRAS S.C.			prognoza udziału w terapii zaawansowanego raka piersi w oparciu o dane NFZ (trend liniowy)
17	udział TRAS S.C.			prognoza udziału w neoadjuwancie i terapii zaawansowanego raka piersi w oparciu o dane NFZ (trend logarytmiczny)
18	udział TRAS S.C.			prognoza udziału w neoadjuwancie i terapii zaawansowanego raka piersi w oparciu o dane NFZ (trend liniowy)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie z RSS. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez RSS można odnaleźć w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale 8.2.

Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ

Wariant analizy	Phesgo vs PERT IV+TRAS SC		Phesgo vs PERT IV+TRAS IV	
	Koszty inkrementalne [PLN]	Zmiana procentowa	Koszty inkrementalne [PLN]	Zmiana procentowa
Leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi				
Podstawowy	■	■	■	■
Min. liczba cykli leczenia (3)	■	■	■	■
Max. liczba cykli leczenia (6)	■	■	■	■
Cena TRAS IV = ■	■	■	■	■
Cena TRAS IV = ■	■	■	■	■
Uwzgl. wsp. korygujących	■	■	■	■
Masa ciała (min.)	■	■	■	■
Masa ciała (max)	■	■	■	■
Leczeni I linii zaawansowanego raka piersi				
Podstawowy	■	■	■	■
Bez dyskontowania	■	■	■	■
Stać liczb cykli leczenia (50)	■	■	■	■
Cena TRAS IV = ■	■	■	■	■
Cena TRAS IV = ■	■	■	■	■
Uwzgl. wsp. korygujących	■	■	■	■
Ambulatoryjne podanie Phesgo w cyklach bez chemioterapii	■	■	■	■
Horyzont 3 lata	■	■	■	■
Horyzont 10 lat	■	■	■	■
Masa ciała (min.)	■	■	■	■
Masa ciała (max)	■	■	■	■

Wnioskodawca nie przedstawił zestawienia ukazującego wpływ zmiany powyższych parametrów na wyniki analizy zbiorczej dla obu wskazań i komparatorów. Podano jedynie dla wariantu z RSS, że ■■■■■■

Dodatkowo na prośbę Agencji wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości adresującą różny udział TRAS SC w terapii populacji docelowej. Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS przedstawiono poniżej. Wyniki bez uwzględnienia RSS można odnaleźć w uzupełnieniu do raportu HTA. ■■■■■■

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy zbiorczej (oba wskazania) z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ

Wariant analizy	Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV	
	Koszty inkrementalne [PLN]	Zmiana procentowa [PLN]
Podstawowy	■	■
Wariant 13	■	■
Wariant 14	■	■
Wariant 15	■	■
Wariant 16	■	■
Wariant 17	■	■
Wariant 18	■	■

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę minimalizacji kosztów. Z uwagi na wyniki AKL wybór techniki analitycznej w ocenie analityków Agencji jest prawidłowy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	?	W przypadku liczenia współczynników CUR dla komparatorów w leczeniu neoadjuwantowym wczesnego raka piersi uwzględniono koszt 4 cykli leczenia i efekt obliczony w postaci QALY w horyzoncie dożywotnim. Jednakże z uwagi na wybraną technikę analityczną powyższe nie wpływa na oszacowania ceny zgodnej z art. 13 ust. 3.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	W ramach obliczeń kosztów leczenia chorych z zaawansowanym rakiem piersi przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5%.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 11 AE wnioskodawcy):

-

Komentarz Agencji:

W ramach leczenia zaawansowanego raka piersi wnioskodawca przyjął dożywotni horyzont czasowy, a czas leczenia. Warto zaznaczyć, że ekstrapolacja danych zawsze wiąże się z dużą niepewnością.

Ponadto dr Joanna Streb, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej, w opinii przesłanej Agencji wskazała, że pacjenci w ramach I linii leczenia zaawansowanego raka piersi otrzymują średnio

21 cykli terapii PERT+TRAS.

Ponadto pertuzumab IV (Perjeta) w terapii zaawansowanego raka piersi jest refundowany w Polsce od lipca 2016 r. Biorąc pod uwagę, że jest to produkt wnioskodawcy wydaje się możliwe do uzyskania przez wnioskodawcę rzeczywistych danych o czasie trwania terapii PERT+TRAS w ramach programu lekowego B.9.

Warto nadmienić, że zmiana długości horyzontu analizy dla wskazania zaawansowany rak piersi na 3 lata w ramach analizy wrażliwości

Wnioskodawca nie przedstawił zestawienia jak zmiana horyzontu wpłynęła na wynik łącznej analizy dla obu wskazań i obu komparatorów.

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych ograniczeń założeń i struktury modelu.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- duża niepewność wg analityków Agencji związana jest z udziałami poszczególnych terapii i wskazań uwzględnionych w ramach łącznej analizy. Dane te bazują na planowanej zastępowalności komparatorów przez lek Phesgo w kolejnych 4 latach refundacji. Takie prognozy obarczone są dużą niepewnością.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował, że modele zostały poddane walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzenie wartości zerowych i skrajnych, testowanie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych oraz analizy kodu programu. Wnioskodawca wskazał, że dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości.

Z uwagi na uwzględnienie w modelu jedynie danych kosztowych, wnioskodawca odstąpił od przeprowadzania walidacji zewnętrznej.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, jednak nie odnalazł żadnej analizy ekonomicznej spełniającej założone kryteria włączenia. Dodatkowo wnioskodawca przeszukał strony internetowe zagranicznych agencji HTA jednak nie odnalazł dokumentów dotyczących produktu leczniczego Phesgo.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Dodatkowy wariant analizy wrażliwości

Korzystając z modelu wnioskodawcy analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowy wariant analizy wrażliwości uwzględniający długość terapii PERT+TRAS w zaawansowanym raku piersi równą średniej liczbie cykli wskazanej przed ekspertką kliniczną (21 cykli).

Uwzględnienie powyższych danych

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wyniki wariantu Agencji z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Phesgo vs PERT IV+TRAS SC		Phesgo vs PERT IV+TRAS IV	
	Koszty inkrementalne [PLN]	Zmiana procentowa	Koszty inkrementalne [PLN]	Zmiana procentowa
Leczeni I linii zaawansowanego raka piersi				
Podstawowy	■	■	■	■
Czas terapii równy 21 cykli	■	■	■	■

5.4. Komentarz Agencji

Oszacowania wnioskodawcy w wariacie podstawowym z uwzględnieniem RSS wskazują, iż terapia lekiem Phesgo [redacted] w leczeniu zaawansowanego raka piersi oraz [redacted] leczeniu neoadjuwantowym wczesnego raka piersi. Wyniki analizy wrażliwości [redacted]. W analizie zbiorczej dla obu wskazań i komparatorów w wariacie podstawowym z uwzględnieniem RSS wykazano, że terapia lekiem Phesgo [redacted] PERT IV+TRAS SC/IV. Jednakże wnioskodawca nie przedstawił jak zmiany parametrów w analizie wrażliwości wpływają na wyniki analizy zbiorczej. Nadmienił jedynie, że w każdym wariacie Phesgo [redacted]

Ograniczeniem oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę jest przyjęty czas trwania terapii zaawansowanego raka piersi. Długość terapii PERT+TRAS w analizie podstawowej może być przeszacowana. Jednakże wyniki analizy wrażliwości dla krótszych długości horyzontu czasowego oraz średniej liczby cykli leczenia zaawansowanego raka piersi wynoszącej 21 cykli [redacted]

Dużą niepewnością cechują się również wyniki analizy zbiorczej. Udziały poszczególnych wskazań i komparatorów w analizie zbiorczej bazują na prognozie z analizy wpływu na budżet dotyczącej liczby pacjentów, którzy przejdą na terapię lekiem Phesgo w horyzoncie czterech lat analizy. Na prośbę Agencji wnioskodawca przeprowadził kilka dodatkowych wariantów analizy zbiorczej zmieniając udział terapii [redacted] w poszczególnych subpopulacjach. Wyniki dodatkowych wariantów analizy wrażliwości [redacted]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab/trastuzumab FDC do wstrzykiwań podskórnych) stosowanego:

- w terapii przedoperacyjnej (neoadiuwantowej) HER2-dodatniego, wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy, w skojarzeniu z chemioterapią;
- w leczeniu I linii HER2-dodatniego raka piersi uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, w skojarzeniu z docetakselem.

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

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy

Populacja

Chore (lub chorzy) z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, kwalifikowane do przedoperacyjnego (neoadiuwantowego) leczenia raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią oraz chore (lub chorzy) z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, kwalifikowane do leczenia I linii zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem. w ramach programu lekowego: „B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” zgodnie z kryteriami włączenia.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym produkt Phesgo nie jest refundowany w populacji docelowej ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia produktem Phesgo będzie finansowana ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego.

Struktura i zmiana w rynku

Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym w rozważanych wskazaniach stosowane są schematy terapii anti-HER2: pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem w podaniu podskórnym (PERT IV+TRAS SC) oraz pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem w infuzji dożylniej (PERT IV+TRAS IV), podawane jako oddzielne produkty lecznicze, refundowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

W scenariuszu nowym założono, że wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Phesgo spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające ze stopniowego i częściowego zastąpienia technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w rozważanych wskazaniach (pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem w oddzielnych preparatach) przez terapię złożonym produktem leczniczym Phesgo.

Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, oparto o kluczowe założenia związane z prognozowanym udziałem rynkowym wnioskowanej interwencji, tj. kluczowym „niepewnym” parametrem analizy mającym bezpośrednie przełożenie na liczebność populacji pacjentów, którzy otrzymają produkt Phesgo.

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wskazania określone we wniosku refundacyjnym dla leku Phesgo definiowane są przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, przyjęto następujące założenia oparte na odnalezionych źródłach danych:

Przerzutowy rak piersi:

-

Wczesny rak piersi:

-

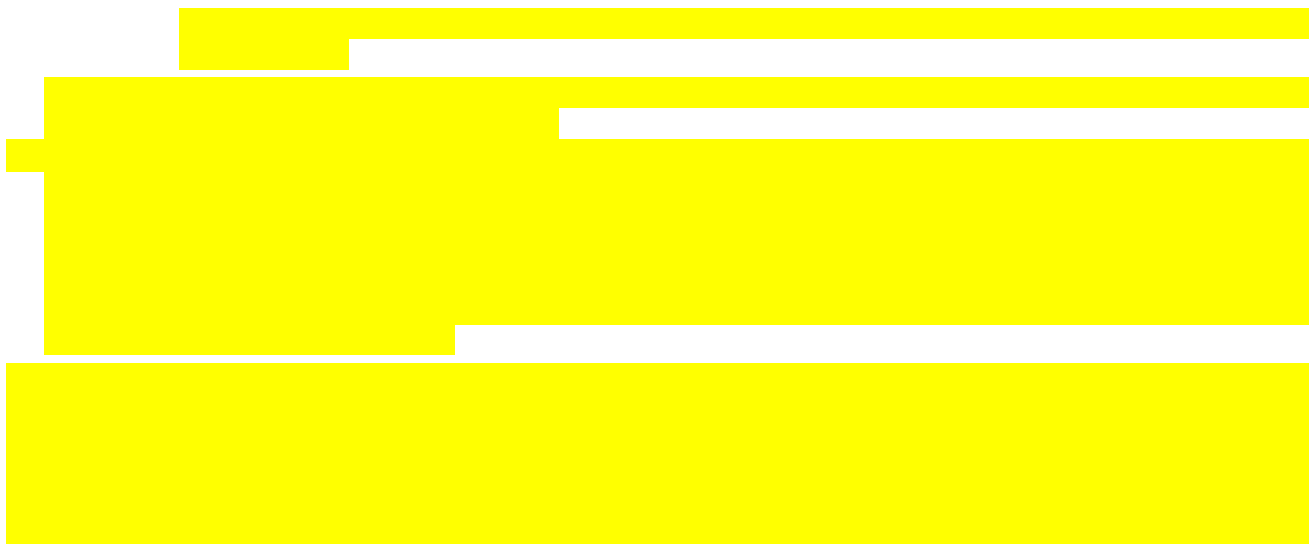


Tabela 45. Zestawienie parametrów wykorzystanych do oszacowania liczebności populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana w wariantach podstawowym

Parametr	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Źródło	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Horyzont analizy	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Parametr	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Źródło	
Horyzont analizy	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok

Udziały w rynku poszczególnych komparatorów

W ramach scenariusza istniejącego wnioskodawca założył, że 100% populacji docelowej będzie otrzymywać leczenie anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem w oddzielnych preparatach w ramach części programu lekowego „B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”: pertuzumab w postaci dożylniej (PERT IV – produkt leczniczy Perjeta) w skojarzeniu z trastuzumabem do podskórnego lub dożylnego stosowania (TRAS SC – produkt leczniczy Herceptin 600 mg lub TRAS IV – jeden z kilkunastu preparatów refundowanych ze środków publicznych w zakresie rozpatrywanych wskazań).

Udziały poszczególnych komparatorów wśród pacjentów nowowłączanych, jak i kontynuujących terapię przedoperacyjną oraz leczenie 1 linii zaawansowanego raka piersi, przyjęto na tym samym poziomie.

Prognozowane udziały produktu Phesgo w populacji docelowej przyjęto na tym samym poziomie dla wszystkich analizowanych grup pacjentek: pacjentki rozpoczynające leczenie przedoperacyjne, pacjentki rozpoczynające leczenie 1 linii raka zaawansowanego oraz pacjentki kontynuujące leczenie (przedoperacyjne lub raka zaawansowanego) rozpoczęte przed objęciem refundacją produktu Phesgo).

Udziały w rynku PERT IV+TRAS SC, PERT IV+TRAS IV i leku Phesgo przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Udziały procentowe w rynku poszczególnych komparatorów i leku Phesgo w wariancie podstawowym

Wskazanie	Terapia	Horyzont analizy			
		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok
Scenariusz istniejący					
leczenie neoadiuwantowe chorych z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi	Phesgo	■	■	■	■
	PERT IV+TRAS S.C.	■	■	■	■
	PERT IV+TRAS IV	■	■	■	■
leczenie pierwszej linii chorych z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi	Phesgo	■	■	■	■
	PERT IV+TRAS S.C.	■	■	■	■
	PERT IV+TRAS IV	■	■	■	■
Scenariusz nowy					
leczenie neoadiuwantowe chorych z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi	Phesgo	■	■	■	■
	PERT IV+TRAS S.C.	■	■	■	■
	PERT IV+TRAS IV	■	■	■	■
leczenie pierwszej linii chorych z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi	Phesgo	■	■	■	■
	PERT IV+TRAS S.C.	■	■	■	■
	PERT IV+TRAS IV	■	■	■	■

Skróty: HER2-dodatni – nadekspresja receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; PERT IV– pertuzumab stosowany dożylnie; TRAS IV – trastuzumab stosowany dożylnie; TRAS SC– trastuzumab stosowany podskórnie.

Koszty

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej, dlatego też kategorie kosztów uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej opisane w rozdziale 5.1.2 dotyczą również analizy wpływu na budżet.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem następujących kosztów medycznych:

- koszty produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab/trastuzumab FDC), koszty substancji czynnych stosowanych jako technologie opcjonalne oraz koszt substancji czynnych stosowanych w chemioterapii;
- koszty diagnostyki i monitorowania chorych w ramach programu lekowego;
- koszt podania/przepisania leków.

Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 47. Podsumowanie uwzględnionych kosztów

Kategoria kosztów		Całkowite koszty [PLN]	
		Z RSS	Bez RSS
Koszt leków	Phesgo (1 fiol. 1200 mg/600 mg)	■	■
	Phesgo (1 fiol. 600 mg/600 mg)	■	■
	Pertuzumab IV (1 fiol. 420 mg)	■	-
	Pertuzumab IV (1 fiol. 600 mg)	■	-
	Trastuzumab IV (1 mg)	2,4719	-

Kategoria kosztów		Całkowite koszty [PLN]	
		Z RSS	Bez RSS
	Dokсорubicyna (1 mg)	0,6356	-
	Cyklofosfamid (1 mg)	0,0567	
	Paklitaksel (1 mg)	0,3462	
	Docetaksel (1 mg)	0,7742	
Koszt podania leków	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	-
	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia	Diagnostyka w programie leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego HER2+ raka piersi	3 210,60/rok	-
	Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego HER2+ raka piersi	3 273,00 zł/rok	-

Skróty: CTH – chemioterapia; RSS – instrument dzielenia ryzyka; HER2+ – nadekspresja receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; Pertuzumab IV – pertuzumab stosowany dożylnie; Trastuzumab IV – trastuzumab stosowany dożylnie; Trastuzumab SC – trastuzumab stosowany podskórnym, eBC – wczesny (nieprzerzutowy) rak piersi (ang. early breast cancer), mBC – zaawansowany (przerzutowy) rak piersi (ang. metastatic breast cancer)

Inne założenia

- Modelowanie przepływu populacji: w modelu wpływu na budżet założono, że pacjentki są włączane do programu równomiernie w każdym miesiącu danego roku, co jest uzasadnione tym, że pacjentki są diagnozowane na bieżąco. W każdym miesiącu od rozpoczęcia leczenia pacjentki mają naliczane miesięczne koszty, wyznaczone w oparciu o wycenę kosztów jednostkowych leków i świadczeń oraz rozkład czasu leczenia.
- Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentek: zmiana terapii pertuzumabem i trastuzumabem w oddzielnych preparatach (PERT IV+TRAS SC lub PERT IV+TRAS IV) na leczenie preparatem złożonym Phesgo (z zachowaniem ciągłości terapii) była możliwa w dowolnym momencie leczenia, tj. maksymalnie przez cały okres horyzontu analizy we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka piersi (leczenie kontynuowane do progresji choroby) oraz przez pierwsze dwa miesiące we wskazaniu leczenia neoadiuwantowego (4 cykle leczenia w wariacie podstawowym).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, (min-max)	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Phesgo w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z populacji docelowej, przy uwzględnieniu proponowanego RSS, ■■■■ w kolejnych czterech latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji ■■■■

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie terapii lekiem Phesgo w pierwszych czterech latach refundacji przy uwzględnieniu proponowanego RSS wyniosą odpowiednio ■■■■.

Szczegóły oszacowań wnioskodawcy zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia dla analizy zbiorczej (oba wskazania) – wariant podstawowy, z RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący [PLN]	Scenariusz nowy [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
Rok 1			
ŁĄCZNIE			
Phesgo 1200 mg+600 mg			
Phesgo 600 mg+600 mg			
Pertuzumab			
Trastuzumab SC.			
Trastuzumab IV			
Koszty pozostałe*			
Rok 2			
ŁĄCZNIE			
Phesgo 1200 mg+600 mg			
Phesgo 600 mg+600 mg			
Pertuzumab			
Trastuzumab SC.			
Trastuzumab IV			
Koszty pozostałe*			
Rok 3			
ŁĄCZNIE			
Phesgo 1200 mg+600 mg			
Phesgo 600 mg+600 mg			
Pertuzumab			
Trastuzumab SC.			
Trastuzumab IV			
Koszty pozostałe*			
Rok 4			
ŁĄCZNIE			
Phesgo 1200 mg+600 mg			
Phesgo 600 mg+600 mg			
Pertuzumab			
Trastuzumab SC.			
Trastuzumab IV			
Koszty pozostałe*			

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Phesgo w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z populacji docelowej, w przypadku nieuwzględnienia proponowanego RSS, [redacted]

[redacted] w kolejnych czterech latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji [redacted]

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie terapii lekiem Phesgo w pierwszych czterech latach refundacji, w przypadku nieuwzględnienia RSS, wyniosą odpowiednio [redacted]

Szczegóły oszacowań wnioskodawcy zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia dla analizy zbiorczej (oba wskazania) – wariant podstawowy, bez RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący [PLN]	Scenariusz nowy [PLN]	Różnica wydatków [PLN]
Rok 1			
ŁĄCZNIE			
Phesgo 1200 mg+600 mg			
Phesgo 600 mg+600 mg			
Pertuzumab			
Trastuzumab SC.			
Trastuzumab IV			
Koszty pozostałe*			
Rok 2			
ŁĄCZNIE			
Phesgo 1200 mg+600 mg			
Phesgo 600 mg+600 mg			
Pertuzumab			
Trastuzumab SC.			
Trastuzumab IV			
Koszty pozostałe*			
Rok 3			
ŁĄCZNIE			
Phesgo 1200 mg+600 mg			
Phesgo 600 mg+600 mg			
Pertuzumab			
Trastuzumab SC.			
Trastuzumab IV			
Koszty pozostałe*			
Rok 4			
ŁĄCZNIE			
Phesgo 1200 mg+600 mg			
Phesgo 600 mg+600 mg			
Pertuzumab			
Trastuzumab SC.			
Trastuzumab IV			
Koszty pozostałe*			

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Ograniczeniem założeń wnioskodawcy jest uwzględnienie przy szacowaniu liczby chorych kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego wczesnego raka piersi danych z niepublikowanego badania dostarczonego przez wnioskodawcę (Roche 2016).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy. Okres ten jest dłuższy od obowiązywania ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Phesgo. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych	TAK	W AWB wnioskodawca przyjął koszt podania Phesgo równy 486,72 zł związany z hospitalizacją przy dożylnym podaniu

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?		leków. Ze względu na możliwość podania ambulatoryjnego produktu Phesgo u chorych nie stosujących jednocześnie dożylną chemioterapii (tj. w leczeniu zaawansowanego raka piersi po zakończeniu stosowania docetakselu), w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant z założeniem stosowania leku Phesgo w warunkach ambulatoryjnych (koszt 108,16 zł) bez jednoczesnego stosowania chemioterapii. Ze względu na dynamiczny spadek cen trastuzumabu IV w ostatnich latach wynikający z objęcia refundacją nowych biopodobnych preparatów TRAS IV i w konsekwencji zwiększenia konkurencji cenowej w rynku TRAS, koszt TRAS IV w wariantcie podstawowym zaczerpnięto z najbardziej aktualnych danych NFZ na dzień złożenia wniosku (komun kat DGL za czerwiec 2021). Inne warianty kosztu TRAS IV testowano w analizie wrażliwości.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca w swoich analizach założył, że wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Phesgo w ramach istniejącego programu lekowego leczenia raka piersi spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych aktualnie stosowanych w rozważanych wskazaniach (pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem w oddzielnych preparatach) proporcjonalnie do ich udziału w rynku. Jest to pewne uproszczenie, które może nie być dokładnie odwzorowane w rzeczywistości.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wybór komparatora w poszczególnych analizach załączonych do wniosku (AKL, AE, AWB) jest spójny.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wnioskowany lek nie jest aktualnie refundowany. Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się jego przyszła sprzedaż.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym wskazał, że wie kość dostaw leku Phesgo: 600 mg/600 mg wyniesie: w I roku: []; w II roku: [], w przypadku Phesgo 1200 mg/600 mg liczba dostarczonych opakowań wyniesie: w I roku: [], w II roku: [] Zdeklarowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw Phesgo 600 mg/600 mg w II roku w przypadku objęcia refundacją nie pokryje zapotrzebowania zdeklarowanego zgodnie z oszacowaniem AWB dla wariantu podstawowego. Zdeklarowana wielkość dostaw Phesgo 600 mg/600 mg w I i II roku nie pokryje zapotrzebowania również w przypadku oszacowań wariantu maksymalnego.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych dla parametru związanego z prognozą poziomu zastępowania technologii opcjonalnych przez Phesgo obciążonego największą niepewnością. Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 16 AWB wnioskodawcy):



Komentarz Agencji:

W scenariuszu nowym założono, że wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Phesgo w ramach istniejącego programu lekowego leczenia raka piersi spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające ze stopniowego i częściowego zastąpienia technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w rozważanych wskazaniach. W ramach prognozowania poziomu zastępowania dotychczas stosowanych schematów leczenia przedoperacyjnego oraz leczenia pierwszej linii zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi wnioskodawca przyjął, że udział produktu Phesgo wyniesie kolejno

Analitycy Agencji są zgodni z wnioskodawcą, że zakładany udział w rynku leku Phesgo jest parametrem niepewnym. Dodatkowo, w analizie AWB wnioskodawca założył, że przejmowanie udziałów przez Phesgo po wprowadzeniu jego refundacji będzie następowało na tym samym poziomie dla wszystkich wskazań składających się na populację docelową (leczenie przedoperacyjne, leczenie 1 linii raka zaawansowanego), co jest założeniem wątpliwym.

Powyższe założenia wnioskodawcy nie są spójne z opinią dr Joanny Streb, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej. W przesłanej do Agencji opinii ekspertka wskazała, że odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją różni się w poszczególnych wskazaniach. W opinii podkreślono, że proces włączania pacjentów na terapię lekiem Phesgo po objęciu go refundacją będzie rozłożony w czasie uwzględniając wzrost w ciągu kilku lat do osiągnięcia 75-100% pacjentów w przypadku leczenia neoadjuwantowego i 90-100% pacjentów w przypadku leczenia raka zaawansowanego, stosujących wnioskowaną interwencję. Należy zwrócić uwagę, że podane przez dr. Streb odsetki dotyczące poziomu przejmowania rynku przez lek Phesgo w przypadku obu wskazań Sugerując się opinii dr. Streb prognozowane przez wnioskodawcę zastępowanie dotychczas stosowanych schematów leczenia w kolejnych latach horyzontu przez wnioskowany lek jest obarczone niepewnością.

Komentarz Agencji:

Przedłożona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (koszty oraz czas trwania terapii uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej w rozdziale 5.3.1. i 5.3.2 niniejszej AWA mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

Podsumowując, Agencja przychyliła się do ww. ograniczeń i zwraca uwagę na ich istotność w świetle interpretacji wyników AWB.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Analizując liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowana wnioskowana technologia medyczna, wzięto pod uwagę opinię eksperta dr Joanny Streb, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej, która w opinii przesłanej do Agencji wskazała, iż liczba nowych chorych z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego anty-HER2 wynosi 1600. Oszacowana przez wnioskodawcę roczna liczebności pacjentów nowołączanych do terapii neoadjuwantowej wczesnego HER2-dodatniego raka piersi wynosząca w 4-letnim horyzoncie analizy podstawowej odpowiednio: Wyniki analizy wrażliwości

przeprowadzone przez wnioskodawcę dla zakresu zmienności (+15% względem oszacowania podstawowego) liczebności populacji docelowej [REDACTED].

- Zgodnie z danymi NFZ uzyskanymi przez Agencję całkowita liczba pacjentów z przerzutowym rakiem piersi lub wczesnym rakiem piersi leczonych pertuzumabem w ramach programu lekowego B.9 wyniosła w 2020 r. odpowiednio: 1399 i 1397. W ramach analizy AWB łączna liczebność populacji docelowej będącej sumą pacjentów nowowłączanych i pacjentów kontynuujących leczenie PERT+ TRAS w programie B. 9 w I roku horyzontu analizy z podziałem na wskazania wynosi [REDACTED].

Zakładając średnioroczny wzrost zachorowalności na raka piersi w kolejnych latach, przedstawione oszacowania wnioskodawcy, w zestawieniu z danymi NFZ, można uznać jako wystarczająco wiarygodne.

- W analizie kosztów uwzględniono schematy neoadjuwantowej chemioterapii najczęściej stosowane w leczeniu chorych na raka piersi na podstawie wyników badania FeDeriCa. Ze względu na brak danych NFZ dotyczących odsetka pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia możliwość weryfikacji założeń wnioskodawcy jest ograniczona. [REDACTED]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariancie minimalnym i maksymalnym z RSS. Wyniki wariantów skrajnych w wariancie bez RSS można odnaleźć w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w rozdziale 14.2.2. dla wariantu minimalnego i w rozdziale 14.3.2. dla wariantu maksymalnego.

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia dla analizy zbiorczej (oba wskazania) w wariancie minimalnym i maksymalnym z uwzględnieniem RSS – wydatki inkrementalne i koszt refundacji leku Phesgo

Wariant	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok
Koszty inkrementalne [PLN]				
Podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty refundacji leku Phesgo [PLN]				
Podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED] W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Phesgo w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenia pacjentów z populacji docelowej, w przypadku wariantu minimalnego z uwzględnieniem proponowanego RSS zmniejszą się [REDACTED] w wariancie minimalnym i o [REDACTED] w wariancie maksymalnym w kolejnych czterech latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji [REDACTED]

Wnioskodawca przeprowadził ponadto analizę wrażliwości dla następujących parametrów, których wartości testowano również w analizie ekonomicznej:

- liczba cykli leczenia neoadjuwantowego PERT+TRAS (min/max),
- cena mg trastuzumabu IV,
- uwzględnienie współczynników korygujących,
- ambulatoryjne podanie Phesgo w cyklach bez jednoczesnej chemioterapii,
- średnia masa ciała pacjentek (min/max).

Dokładny opis zmienności powyższych parametrów opisano w rozdziale 5.2.3 AWA, natomiast pozostałe założenia dla parametrów obciążonych niepewnością testowane przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości AWB opisano w tabeli poniżej.

Tabela 53. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy

Oznaczenie scenariusza	Parametr podlegający zmianie	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Opis źródła wartości w analizie wrażliwości
1	Cena leku Perjeta niższa o 5%;	[REDACTED]	[REDACTED]	Wytyczne HTA AOTMiT
2	Cena produktu Phesgo wyższa o 5%	[REDACTED]	[REDACTED]	Wytyczne HTA AOTMiT
9	Liczebność populacji docelowej – leczenie neoadiuwantowe (min.)	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne wnioskodawcy dotyczące zakresu zmienności (-15% względem oszacowania podstawowego)
10	Liczebność populacji docelowej – leczenie neoadiuwantowe (max.)	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne wnioskodawcy dotyczące zakresu zmienności (+15% względem oszacowania podstawowego)
11	Liczebność populacji docelowej – leczenie mBC (min.)	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne wnioskodawcy dotyczące zakresu zmienności (-15% względem oszacowania podstawowego)
12	Liczebność populacji docelowej – leczenie mBC (max.)	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne wnioskodawcy dotyczące zakresu zmienności (+15% względem oszacowania podstawowego)
13	Alternatywne udziały w scenariuszu istniejącym	[REDACTED]	[REDACTED]	W oparciu o alternatywne źródło (badanie rynku HERPER)
14	Szybsze tempo zastępowania TRAS SC przez TRAS IV w mBC (trend liniowy)	[REDACTED]	[REDACTED]	W oparciu o alternatywną linię trendu (liniowa)
15	Zastępowanie przez Phesgo w pierwszej	[REDACTED]	Zastępowanie przez Phesgo PERT IV+TRAS SC oraz w	Przetestowanie założenia, że

Oznaczenie scenariusza	Parametr podlegający zmianie	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Opis źródła wartości w analizie wrażliwości
	kolejności PERT IV+TRAS SC	[REDACTED]	dalszej kolejności PERT IV+TRAS IV	w praktyce klinicznej preferowane będzie zastępowanie przez Phesgo głównie skojarzenia pertuzumabu z podskórnym TRAS
16	Zastępowanie przez Phesgo w pierwszej kolejności PERT IV+TRAS IV	[REDACTED]	Zastępowanie przez Phesgo PERT IV+TRAS IV oraz w dalszej kolejności PERT IV+TRAS SC	Przetestowanie założenia, że w praktyce klinicznej preferowane będzie zastępowanie przez Phesgo głównie skojarzenia pertuzumabu z dożylnym TRAS
17	Nieuwzględnienie <i>switch</i> *	Uwzględnienie w modelu możliwości przełączenia pacjentek już leczonych PERT+TRAS na Phesgo	Pominięcie możliwości przełączenia pacjentek już leczonych PERT+TRAS na Phesgo	Przetestowanie założenia, że w praktyce klinicznej Phesgo będzie wprowadzane wyłącznie u pacjentek inicjujących leczenie
Warianty dodatkowe				
Dodatkowy 1	Alternatywne udziały TRAS IV i SC w leczeniu neoadjuwantowym w scenariuszu istniejącym	[REDACTED]	[REDACTED]	prognoza udziału w neoadjuwancie w oparciu o dane NFZ (trend logarytmiczny)
Dodatkowy 2	Alternatywne udziały TRAS IV i S.C w leczeniu neoadjuwantowym w scenariuszu istniejącym	[REDACTED]	[REDACTED]	prognoza udziału w neoadjuwancie w oparciu o dane NFZ (trend liniowy)

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; eBC – wczesny (nieprzerzutowy) rak piersi (ang. early breast cancer); mBC – zaawansowany (przerzutowy) rak piersi (ang. metastatic breast cancer); PERT IV – pertuzumab stosowany dożylnie; RSS – instrument dzielenia ryzyka; TRAS IV – trastuzumab stosowany dożylnie; TRAS SC – trastuzumab stosowany podskórnym

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantach z RSS. Najmniejsze i największe wartości uzyskane w danym roku analizy przedstawiono pogrubioną czcionką. Wyniki analizy wrażliwości w wariantach bez RSS można odnaleźć w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w rozdziale 14.4.2.

Dodatkowo na prośbę Agencji wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości adresującą różny udział TRAS SC i IV w leczeniu neoadjuwantowym. Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS załączono także do poniższej tabeli. Wyniki bez uwzględnienia RSS można odnaleźć w uzupełnieniu do raportu HTA. [REDACTED]

Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy zbiorczej (oba wskazania) z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ – wydatki inkrementalne

Wariant analizy	Koszty inkrementalne [PLN]			
	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok
Podstawowy				
AW 1. Cena produktu Phesgo niższa o 5%				
AW 2 Cena produktu Phesgo wyższa o 5%				
AW 3. Liczba cykli leczenia neoadiuwantowego (min.)				
AW 4. Liczba cykli leczenia neoadiuwantowego (max.)				
AW 5. Cena mg trastuzumabu IV =				
AW 6. Cena mg trastuzumabu IV =				
AW 7. Uwzględnienie współczynników korygujących				
AW 8. Ambulatoryjne podanie Phesgo w cyklach bez jednoczesnej CTH				
AW 9. Liczebność populacji docelowej – leczenie neoadiuwantowe (min.)				
AW 10. Liczebność populacji docelowej – leczenie neoadiuwantowe (max.)				
AW 11. Liczebność populacji docelowej – leczenie mBC (min.)				
AW 12. Liczebność populacji docelowej – leczenie mBC (max.)				
AW 13. Alternatywne udziały w scenariuszu istniejącym				
AW 14. Szybsze tempo zastępowania TRAS SC przez TRAS IV w mBC (trend liniowy)				
AW 15. Zastępowanie przez Phesgo w pierwszej kolejności PERT IV+TRAS SC				
AW 16. Zastępowanie przez Phesgo w pierwszej kolejności PERT IV+TRAS IV				
AW 17. Nieuwzględnienie <i>switch</i>				
AW 18. Masa ciała pacjentek (min.)				
AW 19. Masa ciała pacjentek (max.)				
Warianty dodatkowe*				
D1. Alternatywne udziały TRAS IV i S.C w leczeniu neoadjuwantowym w scenariuszu istniejącym (trend logarytmiczny)				
D2. Alternatywne udziały TRAS IV i S.C w leczeniu neoadjuwantowym w scenariuszu istniejącym (trend liniowy)				

*dotyczą założeń niższego niż w analizie podstawowej, oraz zmniejszającego się w czasie udziału formy podskórnej w leczeniu neoadjuwantowym

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Ponadto w ocenie analityków Agencji zakres zmienności testowanych w analizie wrażliwości parametrów był wystarczający. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Phesgo (trastuzumab/pertuzumab do podań podskórnych), w ramach programu lekowego leczenia raka piersi B.9 u pacjentów z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, kwalifikowanych do przedoperacyjnego (neoadiuwantowego) leczenia raka piersi oraz u chorych na przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowanych do leczenia I linii. Obecnie dla pacjentów w programie B.9 dostępna jest terapia trastuzumabem (podskórnym i dożylnym) oraz pertuzumabem (dożylnym) stosowanych z oddzielnych preparatów.

Wskazania określone we wniosku refundacyjnym dla leku Phesgo definiowane są przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. [redacted]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Phesgo wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu proponowanego RSS [redacted]

[redacted] Analiza wrażliwości potwierdza wnioski z analizy podstawowej, [redacted]

Głównym ograniczeniem oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę jest prognozowanie poziomu zastępowania przez lek Phesgo terapii alternatywnych (PERT IV+TRAS SC i PERT IV+TRAS IV) stosowanych w populacji docelowej. [redacted]

[redacted] Dodatkowo, w analizie AWB wnioskodawca założył, że przejmowanie udziałów przez Phesgo po wprowadzeniu jego refundacji będzie następowało na tym samym poziomie dla wszystkich wskazań składających się na populację docelową (leczenie przedoperacyjne, leczenie 1 linii raka zaawansowanego). Powyższe założenia wnioskodawcy nie są spójne z opinią dr Joanny Streb, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej.

Dodatkowo warto zwrócić uwagę, że objęcie refundacją leku Phesgo może w przyszłości doprowadzić do niewykorzystania potencjału związanego z obniżeniem ceny pertuzumabu z powodu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej leku Perjeta oraz wprowadzenia do refundacji odpowiedników tego leku. Zgodnie z danymi NFZ aktualne wydatki płatnika publicznego na refundację leku Perjeta w 2020 roku wyniosły 185 mln zł, co w przypadku obniżenia ceny pertuzumabu w związku wygaśnięciem wyłączności rynkowej o wymagane w ustawie o refundacji 25% mogłoby przynieść oszczędności wynoszące ok. 45 mln zł. W związku z powyższym, uzyskane w analizie wnioskodawcy [redacted] w pierwszych czterech latach horyzontu analizy [redacted] związane z refundacją leku Phesgo w wariantcie z RSS są [redacted] niż możliwe do zaistnienia oszczędności związane z objęciem refundacją pierwszego odpowiednika dla leku Perjeta (pertuzumab).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę

Jednakże wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Dr n. med. Joanna Streb, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej, wskazała w opinii, że nie ma uwag do treści wnioskowanego programu lekowego oraz że [REDACTED].

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab+trastuzumab) we wskazaniu: leczenie HER2-dodatniego raka piersi – leczenie neoadiuwantowe wczesnego raka piersi lub leczenie I linii przerzutowego raka piersi, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.11.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Phesgo*, *trastuzumab*, *pertuzumab*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych: 3 pozytywne (w tym 2 warunkowe) i 4 negatywne. Na stronie brytyjskiej agencji HTA (NICE) odnaleziono informację o wstrzymanym procesie oceny leku Phesgo, który jest nową postacią aktualnie dostępnych leków i nie stanowi znaczącego rozszerzenia wskazań, co uzasadniałoby podjęcie oceny HTA.

Należy podkreślić, iż francuska agencja HAS wydała pozytywną rekomendację jedynie w przypadku przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego z uwagi na istotną bezwzględną korzyść kliniczną w tym wskazaniu uzyskiwaną w wyniku leczenia produktem leczniczym Phesgo.

Wwarunkowo pozytywnej rekomendacji szkocka agencja SMC 2021 w uzasadnieniu wskazuje na ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji docelowej, m.in.: we wczesnym raku piersi w leczeniu adiuwantowym refundację Phesgo ograniczono do pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych, natomiast w przerzutowym raku piersi refundacją nie objęto leczenia skojarzonego z inhibitorem aromatazy w leczeniu chorych po menopauzie z przerzutowym i hormonowrażliwym rakiem piersi, uprzednio nieleczonych trastuzumabem. Warunkowo pozytywna rekomendacja agencji holenderskiej ZN 2021 opiera się na ustalonych czasowo warunkach finansowych dotyczących obniżenia ceny leku Phesgo, w celu osiągnięcia neutralnego kosztowo włączenia Phesgo do podstawowej listy leków refundowanych.

Irlandzka Agencja HTA (NCPE 2021) wydała negatywną rekomendację refundacyjną i nie zaleca finansowania produktu leczniczego Phesgo ze środków publicznych przy zaproponowanej przez podmiot odpowiedzialny cenie. Niemiecka G-BA wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania leku Phesgo w zaawansowanym raku piersi z uwagi na nieprzedstawienie danych pozwalających na ocenę dodatkowej korzyści z terapii.

Z kolei negatywne rekomendacje refundacyjne francuskie i niemieckie we wskazaniu leczenia neoadiuwantowego wczesnego raka piersi były pochodną wcześniejszych opinii powyższych agencji, w których uznano, że korzyść dotycząca terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem realizowanej przy użyciu odrębnych preparatów w terapii neoadiuwantowej jest niewystarczająca (HAS 2021) lub nie została udowodniona (G-BA 2021). Wcześniejsze negatywne opinie nie odnosiły się do korzyści wynikających ze zmiany drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem, a oceniały zasadność dodania pertuzumabu do trastuzumabu (względem stosowania trastuzumabu jako terapii anty-HER2). Należy również podkreślić, że w warunkach polskich pertuzumab jest refundowany i stosowany w leczeniu neoadiuwantowym, w skojarzeniu z trastuzumabem. Dodatkowo, w dokumencie HAS podkreślono, iż Phesgo nie zapewnia dodatkowej odpowiedzi na częściowo zaspokojoną potrzebę medyczną związaną z poprawą jakości życia pacjentów.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne dla leku Phesgo (pertuzumab+trastuzumab)

Organizacja, rok	Rozpatrywane wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2021c	w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi	Ocena wstrzymana Zgodnie z wnioskami panelu nadzorującego selekcję tematów ocen NICE (Topic Selection Oversight Panel) nowa postać aktualnie dostępnych leków zawierających substancję czynną pertuzumab lub trastuzumab w formie produktu złożonego do podawania podskórnego nie stanowi znaczącego rozszerzenia wskazań, co uzasadniałoby podjęcie oceny HTA w procedurze Technology Appraisal assessment. W związku z powyższym rozpoczęta ocena preparatu zawierającego pertuzumab i trastuzumab została zawieszona. Dostęp do rozpatrywanej terapii jest zarządzany i rutynowo zalecany w ramach NHS England and Improvement.
SMC 2021	w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu neoadiuwantowym dorosłych chorych na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub <u>wczesnego</u> raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy lub adiuwantowym leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy; w skojarzeniu z docetakselem u dorosłych chorych z HER2-dodatnim <u>przerzutowym</u> lub miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym rakiem piersi, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej	Pozytywna z ograniczeniem Pertuzumab/trastuzumab (Phesgo) jest zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland, z ograniczeniami uprzednio nałożonymi na refundację pertuzumabu i trastuzumabu* i wyłącznie zgodnie z zatwierdzonym przez NHS Scotland programem dostępu (PAS – Patient Access Scheme) zapewniającym efektywność kosztową terapii lub w cenie katalogowej równej lub niższej. *Ograniczenia uprzednio nałożone przez SMC na refundację pertuzumabu i trastuzumabu, do których odwołano się również w rekomendacji dotyczącej Phesgo: - wczesny rak piersi - w leczeniu adiuwantowym refundacja pertuzumabu ograniczona do pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych, których uważa się za populację obciążoną wysokim ryzykiem nawrotu choroby ² . - przerzutowy rak piersi – wykluczenie stosowania trastuzumabu w formie dożylnnej i podskórnej w połączeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu pacjentek po menopauzie z hormonowrażliwym mBC, wcześniej nieleczonych trastuzumabem. ³
NCPE 2021	w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadiuwantowym dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub <u>wczesnego</u> , z wysokim ryzykiem wznowy oraz w leczeniu adiuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy; w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi, <u>przerzutowego</u> lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia anty-HER2 ani chemioterapii z powodu choroby przerzutowej	Negatywna Pełna ocena HTA nie jest zalecana. NCPE nie rekomenduje refundacji leku Phesgo przy zaproponowanej cenie.

² Scottish Medicines Consortium (SMC). SMC2284, pertuzumab 420mg concentrate solution for infusion (Perjeta®), Roche Products Ltd. 07 August 2020. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5359/pertuzumab-perjeta-resub-final-august-2020docx-for-website.pdf> [dostęp: 09.11.2021]

³ Scottish Medicines Consortium (SMC). SMC No. (928/13), trastuzumab, 600mg/5mL solution for injection (Herceptin®), Roche Products Ltd. 06 December 2013. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2434/trastuzumab_herceptin_final_december_2013_for_website.pdf [dostęp: 09.11.2021]

Organizacja, rok	Rozpatrywane wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2021	<p>w leczeniu neoadiuwantowym dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub <u>wczesnym</u> HER2-dodatnim rakiem piersi i wysokim ryzykiem wznowy;</p> <p>w skojarzeniu z docetakselem, w leczeniu dorosłych chorych z <u>przerzutowym</u> lub miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym HER2-dodatnim rakiem piersi, które nie otrzymywały wcześniej terapii anty-HER2 ani chemioterapii z powodu choroby przerzutowej</p>	<p>Przerzutowy rak piersi: Pozytywna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezwzględna korzyść kliniczna (SMR): istotna („important”). <p>Wczesny rak piersi: Negatywna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uwzględniono wcześniejszą opinię Komitetu, w której uznano, że rzeczywista korzyść ze stosowania pertuzumabu w połączeniu z trastuzumabem i chemioterapią jest niewystarczająca w leczeniu neoadiuwantowym i adiuwantowym wczesnego raka piersi. • Bezwzględna korzyść kliniczna (SMR): niewystarczająca („insuffisant”) do uzasadnienia refundacji ze środków publicznych. <p>Produkt Phesgo (pertuzumab/trastuzumab), podawany podskórnie, jest stałą kombinacją dwóch aktywnych składników dostępnych w ramach oddzielnych preparatów: Perjeta (pertuzumab) i Herceptin (trastuzumab). W konsekwencji uznano, że Phesgo nie poprawia rzeczywistej korzyści klinicznej (ASMR V) w porównaniu z trastuzumabem i pertuzumabem podawanymi oddzielnie.</p> <p>W raporcie podkreślono, iż u pacjentek z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi jak i z przerzutami, pomimo dostępnych metod leczenia, potrzeba medyczna jest częściowo zaspokojona. W związku z tym istnieje zapotrzebowanie na leki, które poprawiają ogólne przeżycie pacjentów, jak również jakość ich życia.</p> <p>W raporcie zwrócono uwagę, iż wyniki dotyczące jakości życia i preferencji pacjentów związane z drogą podania preparatów zawierających pertuzumab i trastuzumab zarówno w dwóch oddzielnych preparatach jak i w jednym produkcie złożonym do podania podskórnego, pochodzące z badania PHRANCESCA mają opisowy charakter i nie można wyciągnąć z nich żadnych formalnych wniosków oraz wykazać wpływu na jakość życia pacjentów. Dodatkowo, badanie PHRANCESCA ograniczało się do analizy danych chorych na raka piersi bez przerzutów, w leczeniu adjuwantowym bez towarzyszącej chemioterapii. W związku z tym nie można zagwarantować ekstrapolacji wyników na jakąkolwiek inną sytuację kliniczną (przerzuty, neo/adjuwant w połączeniu z chemioterapią). W konsekwencji Phesgo nie zapewnia dodatkowej odpowiedzi na zidentyfikowaną częściowo zaspokojoną potrzebę medyczną.</p>
ZN 2021	<p>w skojarzeniu z chemioterapią do <u>przedoperacyjnego</u> leczenia dorosłych chorych na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub <u>w wczesnym stadium</u> raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu nowotworu; wspomagające leczenie dorosłych chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu raka;</p> <p>w skojarzeniu z docetakselem u osób dorosłych z HER2-dodatnim rakiem piersi z <u>przerzutami</u> lub miejscowo nawrotowym, nieoperacyjnym (nieusuwalnym) rakiem piersi, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej</p>	<p>Pozytywna z ograniczeniem</p> <p>Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez holenderską agencję HTA w maju 2021 r. wykazała, iż zastosowanie Phesgo w leczeniu wczesnego i przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego może przynieść oszczędności w wysokości 394 tys. euro w trzecim roku po włączeniu Phesgo do podstawowej listy leków refundowanych.</p> <p>ZN posiadając wiedzę na temat poufnych umów cenowych dotyczących oddzielnych preparatów pertuzumabu i trastuzumabu znajdujących się aktualnie w refundacji, dokonał oszacowań uwzględniając hipotetyczną zniżkę powyższych preparatów w wysokości 37% na pertuzumab i 50% na trastuzumab i oszacował dodatkowy koszt równy 10,9 miliona euro w trzecim roku refundacji Phesgo, natomiast wprowadzenie 37% rabatu również na Phesgo, spowoduje dodatkowy koszt w wysokości 1,2 miliona euro w trzecim roku horyzontu analizy.</p> <p>Mając na uwadze, że decyzja o refundacji Phesgo spowoduje duże obciążenia finansowe, zwłaszcza po obniżce cenowej oddzielnych preparatów pertuzumabu i trastuzumabu, prowadzono negocjacje cenowe z podmiotem odpowiedzialnym, w celu osiągnięcia neutralnego kosztowo włączenia Phesgo do podstawowej listy leków refundowanych.</p> <p>Po uzgodnieniu cen z producentem, w październiku 2021 r. zdecydowano o czasowym dopuszczeniu Phesgo do podstawowego pakietu leków refundowanych. Umowy cenowe obowiązują do 30 września 2024 r.</p>
G-BA 2021a	<p><u>leczenie neoadiuwantowe</u> pacjentów z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub <u>wczesnym stadium</u> raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu</p>	<p>Negatywna</p> <p>Dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocenę dotyczącą korzyści ze stosowania nowego produktu leczniczego Phesgo w skojarzeniu z chemioterapią oparto na wcześniejszej ocenie G-BA w odniesieniu do finansowania terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem w leczeniu neoadjuwantowym, w której analizowano wyniki badania NeoSphere. • W całościowej analizie wyników z badania NeoSphere dotyczących śmiertelności, wpływu na przebieg choroby, w tym odsetka nawrotów i zdarzeń niepożądanych nie wykazano żadnych solidnych, statystycznie istotnych różnic między grupami leczenia, dlatego G-BA nie stwierdziła dodatkowej (ani zmniejszonej) korzyści z zastosowania pertuzumabu

Organizacja, rok	Rozpatrywane wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>z trastuzumabem w neoadiuwantowym leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy, w porównaniu do właściwego komparatora (tj. trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zawierającą taksan oraz – jeśli jest to wskazane – antracyklinę).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wobec tego wg G-BA nie dowiedziono dodatkowej korzyści z terapii Phesgo stosowanej w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu do przyjętego komparatora. •
<p>G-BA 2021b</p>	<p>pacjenci z HER2-dodatnim rakiem piersi <u>z przerzutami</u> lub miejscowo nawrotowym, nieoperacyjnym rakiem piersi, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej</p>	<p>Negatywna</p> <p>Brak dostępnych danych pozwalających na ocenę dodatkowej korzyści:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocenę dotyczącą korzyści ze stosowania nowego produktu leczniczego Phesgo w skojarzeniu z docetakselem oparto na przedstawionym przez wnioskodawcę badaniu CLEOPATRA, w którym ocenianą interwencją było skojarzenie pertuzumabu z trastuzumabem w formułacjach dożylnych (w skojarzeniu z docetakselem), natomiast ramię kontrolne stanowił trastuzumabu z docetakselem. • Zgodnie z postanowieniami G-BA przedłożone dowody naukowe nie odpowiada definicji problemu decyzyjnego, w którym interwencją ocenianą jest produkt złożony pertuzumabu i trastuzumabu do podawania podskórnego, natomiast komparator stanowi skojarzenie pertuzumabu i trastuzumabu (jako odrębne preparaty) i docetakselu. <p>Zdaniem G-BA na podstawie danych opisanych powyżej nie można ocenić ogólnej dodatkowej korzyści leku Phesgo we wskazaniu terapeutycznym dotyczącym przerzutowego raka piersi, dlatego dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</p>

Skróty: G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, HER2-dodatni – nadekspresja receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; HTA – health technology assessment, NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics, NHS – The National Health Service, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, PAS – Patient Access Scheme, SMC – Scottish Medicine Consortium; ZN – Zorginstituut Nederland;

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 56. Warunki finansowania wnioskowanego leku Phesgo, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

Tabela 57. Warunki finansowania wnioskowanego leku Phesgo, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2020 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tec00114/default/table?lang=en>, dostęp: 05.11.2021 r.). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Źródło: Wniosek refundacyjny Phesgo

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę terapia produktem leczniczym Phesgo zarówno w dawce 600 mg + 600 mg jak i 600 mg + 1200 mg

. We wszystkich krajach produkt leczniczy Phesgo

Warto zwrócić uwagę, że wnioskowana CZN w Polsce dla produktu leczniczego Phesgo zarówno w dawce 600 mg + 600 mg jak i 600 mg + 1200

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 20.09.2021 r., znak PLR.4500.1471.2021.19.AJA, PLR.4500.1472.2021.19.AJA, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Phesgo, Pertuzumabum + Trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10 ml oraz Phesgo, Trastuzumabum + Pertuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 15 ml, w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”. Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie pacjentów z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, kwalifikowanych do przedoperacyjnego (neoadiuwantowego) leczenia raka piersi oraz pacjentów z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, kwalifikowanych do leczenia I linii zaawansowanego raka piersi.

Zaproponowana cena zbytu netto (CZN) dawki 1200 mg/600 mg wynosi [REDAKOWANE], a dawki 600 mg/600 mg wynosi [REDAKOWANE]. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka, w ramach którego [REDAKOWANE]

Lek będzie bezpłatny dla pacjentów.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2021 r. dla pacjentów we wnioskowanych wskazaniach dostępna jest obecnie refundowana terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem, jednakże stosowana z oddzielnych preparatów. Pertuzumab jest dostępny w postaci dożylniej (produkt Perjeta), a trastuzumab w postaci podskórnej (produkt Herceptin) i dożylniej (Herceptin, Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant, Trazimera, Zercepac).

Produkt Phesgo nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w analizowanych wskazaniach.

Problem zdrowotny

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznań ICD-10 rak piersi (sutka) jest klasyfikowany pod kodem: C50.

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Przyczyny powstawania raka piersi są nadal nieznanne (u blisko 75% kobiet), ale istnieje wiele zidentyfikowanych czynników, które zwiększają ryzyko jego wystąpienia (m.in. płeć, wiek, obciążenie genetyczne i hormonalne, styl życia).

Stopień zaawansowania nowotworu (w celu określenia rozmiaru i stopnia rozprzestrzenienia się guza) opisuje się sekwencją liter i liczb. W przypadku raka piersi istnieje pięć stopni oznaczonych cyframi rzymskimi od 0 do IV – im niższe stadium, tym lepsze rokowanie.

Wczesny rak piersi

- Guz nie rozprzestrzenił się poza pierś i węzły chłonne pachowe (znany również jako rak piersi w stopniu 0-IIA).

Miejscowo zaawansowany rak piersi

- Guz rozprzestrzenił się do pobliskich tkanek lub węzłów chłonnych (stopień IIB-III).

Przerzutowy rak piersi

- Guz rozprzestrzenił się do innych części ciała, takich jak kości, wątroba lub płuca (stopień IV). Guzy w odległych miejscach nazywane są przerzutami.

Zaawansowany rak piersi

- Termin używany do opisanego zarówno miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi, jak i przerzutowego raka piersi.

Podtypy oparte na statusie receptora hormonalnego i ekspresji genu HER2

- Wzrost niektórych guzów jest stymulowany przez hormony: estrogeny i progesteron. Jest to bardzo istotne, czy nowotwór posiada receptor estrogenowy (ER) lub receptor progesteronowy (PgR),

a także receptor HER2, gdyż biorą one udział w rozwoju komórek nowotworowych. Guzy, które nie mają ER, PgR lub wysokich poziomów HER2 są określane jako nowotwory potrójnie ujemne. Guzy można sklasyfikować w podtypy na podstawie stanu receptora hormonalnego i HER2 w następujący sposób: luminalny A (ER- i PgR-dodatnie, HER2-ujemne), luminalny B (ER-i/lub PgR-dodatni, HER2-dodatnie lub ujemne), z nadekspresją HER2 (ER- i PgR-ujemne, HER2-dodatnie) i potrójnie ujemne (bazalne).

Zgodnie z danymi Globocan, rak piersi jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych wśród kobiet w Polsce. W 2020 r. rak piersi stanowił ok. 24% (24 644 pacjentek) wszystkich nowych zachorowań na nowotwory złośliwe i ponad 16% (8 805 pacjentek) zgonów z powodu nowotworów złośliwych wśród płci żeńskiej bez ograniczeń wiekowych. Należy podkreślić, że rak piersi u mężczyzn jest schorzeniem bardzo rzadkim (na podstawie danych z Globocan nie jest możliwe dokładne oszacowanie zapadalności i śmiertelności, gdyż oscyluje ona w granicach ok. 1%).

U około 20% pacjentek z rakiem piersi stwierdza się HER2-dodatni podtyp biologiczny tego nowotworu. Stan receptora HER2 określa się techniką immunohistochemiczną i klasyfikuje się jako ujemny (0, 1+) lub dodatni (3+), wartości graniczne (2+) wymagają oceny liczby kopii genu HER2 metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH, fluorescence in situ hybridization). Podtyp HER2-dodatni raka piersi wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby, skróceniem czasu przeżycia do nawrotu choroby po radykalnym leczeniu oraz czasu całkowitego przeżycia chorych.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. pacjenci objęci wskazaniem wnioskowanym mają już dostęp do refundowanej terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem w ramach programu lekowego B.9 Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50). Powyższe substancje czynne są obecnie refundowane w ramach oddzielnych preparatów do stosowania dożylnego (pertuzumab) oraz dożylnego i podskórnego (trastuzumab).

Z uwagi na specyfikę analizowanego problemu decyzyjnego, tj. wnioskowane wprowadzenie do refundacji nowej postaci obecnie stosowanej i refundowanej terapii anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem w ocenie Agencji właściwym komparatorem będzie refundowana terapia tymi samymi substancjami czynnymi stosowanymi z oddzielnych preparatów.

W najnowszych wytycznych NCCN 2021 wskazano, że złożony produkt leczniczy, zawierający pertuzumab, trastuzumab i hialuronidazę w postaci FDC do podań podskórnych może być stosowany w każdym wskazaniu, w którym dożylnie preparaty pertuzumabu i trastuzumabu są podawane w ramach leczenia systemowego. Natomiast w wytycznych PTOK z 2020 r. wskazano, że we wczesnym raku piersi, w ramach leczenia okołoperacyjnego zalecany jest trastuzumab w postaci IV lub SC i pertuzumab w postaci IV. W zaawansowanym raku piersi w schematach stosowanych w I linii uwzględniono wyłącznie postaci IV trastuzumabu i pertuzumabu. Należy jednak zaznaczyć, że wytyczne polskie powstały przed rejestracją leku Phesgo w UE. W pozostałych odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do analizowanego produktu leczniczego, nie wskazywano również właściwej, zalecanej ani preferowanej drogi podania terapii anty-HER2.

W opinii eksperckiej dr n. med. Joanna Streb podała, że nie można wskazać najskuteczniejszej alternatywnej technologii oraz że *niezależnie od użytej formy (dożylniej lub podskórnej) trastuzumabu skuteczność pozostaje taka sama, zarówno pod względem stężenia leku jak i czasu przeżycia chorych.*

Jako technologię alternatywną dla terapii lekiem Phesgo wnioskodawca wybrał terapię skojarzoną pertuzumabem (do podawania dożylnego) i trastuzumabem (do podawania dożylnego lub podskórnego) w skojarzeniach z chemioterapią, identycznych do zdefiniowanych dla wnioskowanej interwencji. W ocenie analityków Agencji wybór komparatora jest właściwy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w oparciu o dwa badania kliniczne z randomizacją FeDeriCa i PHranceSCa.

Badanie FeDeriCa było badaniem RCT III fazy bez zaślepienia, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w którym pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych (PERT/TRAS SC) porównano z terapią pertuzumabem i trastuzumabem do wlewów dożylnych stosowanych z osobnych preparatów (PERT IV+TRAS IV). Badanie obejmowało okres leczenia neoadjuwantowego (8 cykli chemioterapii, w tym w cyklach 5-8 dodanie terapii anty-HER2) oraz następujące po nim leczenie chirurgiczne i 14 cykli terapii adjuwantowej anty-HER2. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było minimalne stężenie pertuzumabu w surowicy (C_{trough} pertuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8), wśród drugorzędowych punktów końcowych znalazła się m.in. całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR – ang. total pathological complete response), odpowiedź kliniczna (całkowita lub częściowa) oraz bezpieczeństwo.

Badanie PHranceSCa było badaniem RCT II fazy bez zaślepienia, przeprowadzonym w schemacie grup naprzemiennych (*cross-over*). W badaniu porównano ze sobą dwa schematy leczenia, na które w grupie A składała się terapia PERT IV+TRAS IV (cykl 1-3), a następnie PERT/TRAS SC (cykl 4-6), a w grupie B terapia PERT IV+TRAS IV (cykl 1-3) a następnie PERT/TRAS SC (cykl 4-6). W badaniu analizowano okres leczenia neoadjuwantowego (6 cykli fazy *cross-over* + kontynuacja terapii). Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu PHranceSCa był odsetek chorych wskazujących terapię podskórną pertuzumab/ trastuzumab jako terapię preferowaną odpowiedzi na pytanie 1 kwestionariusza PPQ. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: określenie siły i przyczyn preferencji wobec terapii wskazanej w odp. na pyt. 1 kwestionariusza PPQ (pytania 2 i 3 PPQ), wybór terapii do kontynuacji leczenia adjuwantowego, wpływ drogi podania na jakość życia (kwestionariusz TASQ), ocena drogi podania przez personel medyczny (kwestionariusz HCPQ), wpływ drogi podania na jakość życia związaną ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 Global Health Status) oraz bezpieczeństwo.

Wśród głównych ograniczeń analizy wymienić można brak badań pierwotnych, które w pełni odpowiadałyby ocenianej populacji (nie odnaleziono badań, w których stosowano ocenianą interwencję u chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi), a także w pełni założonemu komparatorowi (nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano ocenianą interwencję z terapią realizowaną pertuzumabem podawanym dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym podskórnie). Dodatkowo, w zakresie oceny skuteczności terapii lekiem Phesgo w porównaniu z terapią PERT IV+TRAS IV dostępne są jedynie wyniki dotyczące całkowitej odpowiedzi patologicznej i odpowiedzi klinicznej z okresu leczenia neoadjuwantowego. Należy też podkreślić, że uwzględnione w AKL badania RCT zostały przeprowadzone bez zaślepienia.

W badaniu FeDeriCa nie wykazano różnic między PERT/TRAS SC a PERT IV + TRAS IV w zakresie częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym (odpowiednio 59,7% vs 59,5%; RR=1,00 p=0,97; RD=0,00, p=0,97). Również w zakresie częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantowe w badaniu FeDeriCa nie wykazano różnic pomiędzy analizowanymi grupami (PERT/TRAS SC 83,1% vs PERT IV + TRAS IV 85,3%; RR=0,97, p=0,49; RD=-0,02, p=0,49).

Ocena parametrów farmakokinetycznych w badaniu FeDeriCa wykazała, że GMR C_{trough} pertuzumabu w cyklu 7 terapii neoadjuwantowej w grupie PERT/TRAS SC w stosunku do grupy PERT IV + TRAS IV wyniósł 1,22 (90% CI: 1,14; 1,31), a GMR C_{trough} trastuzumabu w cyklu 7 wyniósł 1,33 (90% CI: 1,24 ; 1,43). W przypadku obu parametrów dolne granice 90% przedziału ufności dla GMR były wyższe od 0,8 (predefiniowana wartość *non-inferiority margin*), co oznacza statystyczne potwierdzenie, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu po podaniu podskórnym były nie mniejsze, niż w przypadku podania dożylnego. Ekspozycja na pertuzumab i trastuzumab, wyrażona wartością AUC₀₋₂₁, była podobna w obu grupach. Średnia C_{max} pertuzumabu i trastuzumabu w 7. cyklu była niższa w grupie stosujących terapię podskórną względem stosujących terapię dożylną. Czas do osiągnięcia stężeń maksymalnych (T_{max}) był wyższy w grupie stosujących terapię podskórną względem grupy stosujących terapię dożylną.

Wyniki badania PHranceSCa oceny wpływu leczenia na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL), wyrażonej w postaci średnich zmian wskaźnika EORTC QLQ-C30 Global Health Status względem wartości wyjściowej po pierwszym i drugim etapie fazy *cross-over* oraz do cyklu 15 lub zakończenia leczenia adjuwantowego, wskazują, że notowane średnie zmiany były minimalne i porównywalne pomiędzy porównywanymi interwencjami. Tym samym w badaniu nie wykazano różnic między grupami w zakresie wpływu leczenia na HRQoL.

W badaniu PHranceSCa przeprowadzono także ocenę wpływu drogi podania terapii neoadjuwantowej na jakość życia pacjentek za pomocą kwestionariusza TASQ. Spośród pięciu domen kwestionariusza, w 4 domenach (zadowolenia z leczenia, wpływu na funkcjonowanie psychiczne, wpływu na aktywności życia codziennego, komfortu leczenia) średnie wyniki po okresie leczenia terapią podskórną były wyższe niż po okresie leczenia terapią dożylną. Różnice średnich między grupami były IS i wyniosły odpowiednio MD=23,40, p<0,0001; MD=0,80, p<0,0001; MD=1,60, p<0,0001; MD=33,20, p<0,0001). Jedynie w domenie „wpływ na funkcjonowanie fizyczne” średni wynik po okresie leczenia terapią podskórną był niższy niż po okresie leczenia terapią dożylną (MD=-5,20, p=0,0021). Nie można określić czy różnice były również istotne klinicznie, ponieważ kwestionariusz TASQ nie został wcześniej poddany walidacji i nie wyznaczono minimalnych różnic istotnych klinicznie.

W badaniu PHranceSCa kwestionariuszową ocenę preferencji wobec drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem przeprowadzono po ukończeniu obu etapów leczenia w fazie *cross-over*. Po przyjęciu 6 cykli leczenia adjuwantowego, w tym 3 postacią podskórną a 3 postacią dożylną w różnej kolejności, większość pacjentek (85%) wskazała postać podskórną jako preferowaną. Postać dożylną jako preferowaną wskazało 13% pacjentek. Większość chorych (>50%) wybierających postać terapii kierowała się silną preferencją. Wśród głównych przyczyn wyboru postaci podskórnej jako preferowanej znalazły się „krótszy czas przebywania w ośrodku” (42,2%) i „większy komfort w czasie podawania leku” (25,9%). Natomiast wśród głównych przyczyn wyboru postaci dożylnej jako preferowanej znalazły się „większy komfort w czasie podawania leku” (33,3%) i „mniejszy ból w miejscu podania” (26,2%).

W badaniu PHranceSCa oceniono również wybór terapii do kontynuacji leczenia adjuwantowego po ukończeniu fazy *cross-over*. Oceniano także spójność wyboru dokonanego przez pacjentkę z uprzednim wskazaniem terapii preferowanej w kwestionariuszu PPQ. Zdecydowana większość pacjentek (86,9%) po ukończeniu fazy *cross-over* wybrała do kontynuacji terapii adjuwantowej anty-HER2 postać podskórną. Postać dożylną wybrało 13,1% pacjentek. Spójność wyboru terapii podskórnej do kontynuacji leczenia adjuwantowego z preferencją wyboru tej postaci w kwestionariuszu PPQ była pełna.

Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa w badaniu FeDeriCa przedstawiono na podstawie analizy głównej obejmującej wyłącznie pacjentów leczonych przedoperacyjnie – analiza w populacji *safety* tj. 248 pacjentów PERT/TRAS SC oraz 252 pacjentów leczonych RERT IV+TRAS IV, a także na podstawie analizy zaktualizowanej po kolejnych 12 miesiącach, obejmującej pacjentów leczonych neoadjuwantowo, adjuwantowo oraz ogółem – analiza w populacji *safety* (tej samej, którą opisano w analizie głównej).

Analizę bezpieczeństwa w badaniu PHranceSCa przedstawiono na podstawie wyników uzyskanych w fazie randomizowanej (*cross-over*), tj. w pierwszych 6 cyklach leczenia adjuwantowego, w populacji *safety* obejmującej 160 pacjentów (pierwsza grupa obejmująca 80 pacjentów w pierwszych 3 cyklach otrzymywała PERT/TRAS SC, a następnie w cyklach 4-6 PERT IV+TRAS IV, druga grupa badana, obejmująca 80 chorych – odwrotne leczenie).

W badaniu FeDeriCa u pacjentów leczonych w okresie przedoperacyjnym zanotowano 2 zgony z powodu zdarzenia niepożądanego, po jednym w grupie PERT/TRAS SC (przyczyna zgonu: ostry zawał serca, do którego doszło przed rozpoczęciem podawania terapii anty-HER2) i PERT IV + TRAS IV (przyczyna zgonu: urosepsa). Żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem anty-HER2. U pacjentów leczonych w okresie pooperacyjnym wystąpiły 2 zgony, jeden z nich w grupie otrzymującej PERT/TRAS SC (przyczyna niewyjaśniona), jeden w grupie PERT IV + TRAS IV (niewydolność serca). Zgon z powodu niewydolności serca u pacjenta leczonego schematem podawanym dożylnie został uznany za związany z leczeniem. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

W badaniu PHranceSCa nie odnotowano żadnych AEs prowadzących do zgonu.

Zarówno w badaniu FeDeriCa, jak i w badaniu PHranceSCa, odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane, co najmniej 1 zdarzenie w stopniu 3-5, co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane był porównywalny w obu badanych grupach.

W badaniu FeDeriCa u pacjentów leczonych adjuwantowo, w grupie leczonej terapią podskórną odnotowano IS wyższą częstość występowania AEs związanych z leczeniem anty-HER2 w porównaniu z grupą leczoną dożylnie: PERT/TRAS SC 60,1% vs PERT IV + TRAS IV 46,8%; RR=1,28, p=0,0033; RD=0,13, NNH = 8, p=0,0027. W grupie leczonej neoadjuwantowo nie odnotowano różnic pomiędzy grupami. Odsetek chorych, u których wystąpiło AE prowadzące do wycofania terapii anty-HER2 był porównywalny w obu badanych grupach, zarówno wśród chorych leczonych przed-, jak i pooperacyjnie. W badaniu PHranceSCa, w grupie leczonej terapią podskórną odnotowano IS większą częstość AEs o podejrzanym związku z leczeniem niż w grupie otrzymującej leki dożylnie: PERT/TRAS SC 36,3% vs PERT IV + TRAS IV 18,8%; RR=1,93, p=0,0007; RD=0,18, NNH=6, p=0,0004. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły AEs prowadzące do przerwania leczenia którymkolwiek z leków stosowanych w badaniu, był porównywalny w obu grupach.

Wyniki analizy porównawczej w zakresie zdarzeń niepożądanych w 1 lub 2 stopniu nasilenia, które wystąpiły u ≥ 1 z grup badania FeDeriCa, przeprowadzonej dla chorych leczonych neoadjuwantowo, wskazują, że AEs występowały z porównywalną częstością w obu badanych grupach. Najczęściej występującymi AEs były: łysienie, które wystąpiło u 77% pacjentów w grupie badanej, nudności - 57% w grupie badanej, biegunka - 54% w grupie badanej oraz niedokrwistość - 32% w grupie badanej. W badaniu FeDeriCa w grupie otrzymującej terapię podskórną IS częściej niż w grupie leczonej dożylnie występowały: miejscowe reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania u chorych leczonych adjuwantowo: PERT/TRAS SC 17,3% vs PERT IV + TRAS IV 4,8%; RR=3,64, p<0,0001; RD=0,13, NNH=8, p<0,0001. Rzadziej w grupie terapii podskórnej niż w grupie kontrolnej występowały:

- neutropenia lub gorączka neutropeniczna u chorych leczonych adjuwantowo: PERT/TRAS SC 12,5% vs PERT IV + TRAS IV 19,4%; RR=0,64, p=0,0366; RD=-0,07, NNT=15, p=0,0331;
- dysfunkcja serca w ≥ 3 stopniu nasilenia w całym okresie badania: PERT/TRAS SC 1,2% vs PERT IV + TRAS IV 4,8%; RR=0,25, p=0,0321; RD=-0,04, NNT=29, p=0,0187;
- reakcje układowe związane z wstrzyknięciem lub wlewem, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia anty-HER2: PERT/TRAS SC 1,2% vs PERT IV + TRAS IV 10,3%; RR=0,12, p=0,0004; RD=-0,09, NNT=11, p<0,0001;

- II-rzędowe zdarzenie kardiologiczne potwierdzone drugą oceną LVEF: PERT/TRAS SC 0,8% vs PERT IV + TRAS IV 4,0%; RR=0,2, p=0,0384; RD=-0,03, NNT=32, p=0,0196,
- niedokrwistość stopnia 3-4: PERT/TRAS SC 1,2% vs PERT IV + TRAS IV 4,4%; RR=0,28, p=0,0467; RD=-0,03, NNT=32, p=0,0309.

Wyniki analizy porównawczej przeprowadzonej dla całego okresu badania PHranceSCa, wskazują, że w ≥ 1 z grup badania najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia nasilenia były: reakcja w miejscu wstrzyknięcia, która wystąpiła u 22,5% uczestników grupy badanej, popromienne uszkodzenie skóry - 11% w grupie badanej oraz biegunka - 8% w grupie badanej.

W badaniu PHranceSCa w grupie otrzymującej terapię podskórną IS częściej niż w grupie leczonej dożylnie występowały reakcje związane z podaniem ogółem: PERT/TRAS SC 23,8% vs PERT IV + TRAS IV 5,6%; RR=4,22, p<0,0001; RD=0,18, NNH=6, p<0,0001, które były związane były głównie z miejscową reakcją związaną z wstrzyknięciem / wlewem: PERT/TRAS SC 22,5% vs PERT IV + TRAS IV 0,6%; RR=36,00, p=0,0004; RD=0,22, NNH=5, p<0,0001. Natomiast IS rzadziej występowały zdarzenia płucne ogółem: PERT/TRAS SC 6,9% vs PERT IV + TRAS IV 15,6%; RR=0,44, p=0,0170; RD=-0,09, NNT=12, p=0,0124.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA) z perspektywy NFZ. Perspektywę wspólną uznano za tożsamą z perspektywą NFZ. Dla wskazania dotyczącego leczenia zaawansowanego raka piersi przyjęto horyzont dożywności (). Dla wskazania dotyczącego leczenia neoadjuwantowego raka piersi przyjęto horyzont równy średniemu czasowi trwania leczenia przedoperacyjnego w programie lekowym B.9 (4 cykle 3-tygodniowe). Zgodnie z przyjętą techniką, w analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne (koszty leku Phesgo, koszty terapii PERT IV+TRAS SC i PERT IV+TRAS IV, koszty chemioterapii, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia). Kosztami różnicującymi były wyłącznie koszty porównywanych interwencji.

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy stosowanie leku Phesgo w porównaniu z terapią PERT IV+TRAS SC, przy uwzględnieniu proponowanego RSS, będzie w terapii neoadjuwantowej wczesnego raka piersi i w terapii zaawansowanego raka piersi. Natomiast w porównaniu z terapią PERT IV+TRAS IV stosowanie leku Phesgo, przy uwzględnieniu proponowanego RSS, będzie droższe o ok. 3,6 tys. zł w terapii neoadjuwantowej wczesnego raka piersi i w terapii zaawansowanego raka piersi. Wnioskodawca przeprowadził również analizę zbiorczą dla obu wskazań i obu komparatorów, w której wagi dla poszczególnych kosztów były równe udziałom nowych pacjentów, których terapia zostanie zastąpiona przez Phesgo w 4-letnim horyzoncie analizy wpływu na budżet (z pominięciem pacjentów przełączanych na wnioskowaną interwencję w trakcie leczenia pertuzumabem i trastuzumabem w oddzielnych preparatach). W analizie zbiorczej dla obu wskazań i komparatorów koszt leczenia produktem Phesgo był w porównaniu z terapią PERT IV+TRAS SC/IV.

W wariacie bez RSS koszty terapii lekiem Phesgo .

Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu z RSS

W przypadku analizy wrażliwości dla analizy zbiorczej wnioskodawca wskazał, że

Z uwagi na to, iż analiza ekonomiczna przeprowadzona została w postaci analizy minimalizacji kosztów, ceny progowe szacowano w taki sposób, aby różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej była równa zero. Progowa cena zbytu netto w wariantcie z RSS dla produktu Phesgo 1200 mg/600 mg wyniosła we wskazaniu dotyczącym leczenia neoadjuwantowego , we wskazaniu dotyczącym leczenia zaawansowanego , a w analizie zbiorczej . Natomiast progowa cena zbytu netto w wariantcie z RSS dla produktu Phesgo 600 mg/600 mg wyniosła we wskazaniu dotyczącym leczenia neoadjuwantowego , we wskazaniu dotyczącym leczenia zaawansowanego , a w analizie zbiorczej . Oszacowane progowe ceny zbytu netto każdej wnioskowanej prezentacji leku Phesgo .

W związku z wynikami AKL, z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych leku Phesgo, w których wykazano wyższość leku nad refundowanymi komparatorami, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana urzędowa cena zbytu poszczególnych prezentacji leku Phesgo,

przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy od kosztu technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania

Ograniczeniem oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę jest przyjęty czas trwania terapii zaawansowanego raka piersi. Długość terapii PERT+TRAS w analizie podstawowej może być przeszacowana. Jednakże wyniki analizy wrażliwości dla krótszych długości horyzontu czasowego oraz średniej liczby cykli leczenia zaawansowanego raka piersi wynoszącej 21

Dużą niepewnością cechują się również wyniki analizy zbiorczej. Udziały poszczególnych wskazań i komparatorów w analizie zbiorczej bazują na prognozie z analizy wpływu na budżet dotyczącej liczby pacjentów, którzy przejdą na terapię lekiem Phesgo w horyzoncie czterech lat analizy. Na prośbę Agencji wnioskodawca przeprowadził kilka dodatkowych wariantów analizy zbiorczej zmieniając udział terapii w poszczególnych subpopulacjach. Wyniki dodatkowych wariantów analizy wrażliwości

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet wskazują, że przy podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla stosowania leku Phesgo (trastuzumab/pertuzumab do podań podskórnych) w ramach programu lekowego leczenia raka piersi B.9 u pacjentów z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, kwalifikowanych do przedoperacyjnego (neoadiuwantowego) leczenia raka piersi oraz u chorych na przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowanych do leczenia I linii, wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu proponowanego RSS

W przypadku nieuwzględnienia proponowanego RSS, decyzja o objęciu refundacją produktu Phesgo w ramach wnioskowanego programu lekowego, spowoduje

w kolejnych czterech latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji.

Powyższe wyniki opierają się na oszacowaniach wielkości populacji docelowej składającej się z pacjentów nowowłączanych, jak i kontynuujących terapię przedoperacyjną i leczenie 1 linii zaawansowanego raka piersi oraz kosztach,

Kluczowym niepewnym parametrem analizy jest założenie dotyczące prognozowanego udziału rynkowego wnioskowanej interwencji, mające bezpośrednie przełożenie na liczebność populacji pacjentów, którzy otrzymają produkt Phesgo. Celem ograniczenia wpływu niepewności związanej z tempem przejmowania udziałów przez Phesgo po wprowadzeniu jego refundacji, analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech równoległych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, różniących się prognozą liczby pacjentek leczonych Phesgo we wnioskowanym programie.

Analiza wrażliwości przeprowadzona dla szeregu parametrów oraz analiza wariantów skrajnych potwierdza wnioski z analizy podstawowej,

Dodatkowym ograniczeniem oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę jest prognozowanie poziomu zastępowania przez lek Phesgo terapii alternatywnych (PERT IV+TRAS SC i PERT IV+TRAS IV) stosowanych w populacji docelowej oraz założenie, że przejmowanie udziałów przez Phesgo po wprowadzeniu jego refundacji będzie następowało na tym samym poziomie dla wszystkich wskazań składających się na populację docelową.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że objęcie refundacją leku Phesgo może w przyszłości doprowadzić do niewykorzystania potencjału związanego z obniżeniem ceny pertuzumabu z powodu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej leku Perjeta oraz wprowadzenia do refundacji odpowiedników tego leku.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Dr n. med. Joanna Streb, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej, wskazała w opinii, że nie ma uwag do treści wnioskowanego programu lekowego oraz że

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych: 3 pozytywne (w tym 2 warunkowe) i 4 negatywne. Na stronie brytyjskiej agencji HTA (NICE) odnaleziono informację o wstrzymanym procesie oceny

leku Phesgo, który jest nową postacią aktualnie dostępnych leków i nie stanowi znaczącego rozszerzenia wskazań, co uzasadniałoby podjęcie oceny HTA.

Należy podkreślić, iż francuska agencja HAS wydała pozytywną rekomendację jedynie w przypadku przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego, pomimo przeprowadzania oceny również we wczesnym raku piersi, z uwagi na istotną bezwzględną korzyść kliniczną w tym wskazaniu uzyskiwaną w wyniku leczenia produktem leczniczym Phesgo.

W warunkowo pozytywnej rekomendacji szkocka agencja SMC 2021 w uzasadnieniu wskazuje na podtrzymanie ograniczeń dotyczących charakterystyki populacji docelowej, uprzednio nałożonych na refundację pertuzumabu i trastuzumabu. Warunkowo pozytywna rekomendacja agencji holenderskiej ZN 2021 opiera się na ustalonych czasowo warunkach finansowych dotyczących obniżenia ceny leku Phesgo.

Irlandzka Agencja HTA (NCPE 2021) wydała negatywną rekomendację refundacyjną i nie zaleca finansowania produktu leczniczego Phesgo ze środków publicznych przy zaproponowanej przez podmiot odpowiedzialny cenie. Niemiecka G-BA wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania leku Phesgo w zaawansowanym raku piersi z uwagi na nieprzedstawienie danych pozwalających na ocenę dodatkowej korzyści z terapii. Z kolei negatywne rekomendacje refundacyjne francuskie i niemieckie we wskazaniu leczenia neoadjuwantowego wczesnego raka piersi były pochodną wcześniejszych opinii powyższych agencji, w których uznano, że korzyść dotycząca terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem realizowanej przy użyciu odrębnych preparatów w terapii neoadjuwantowej jest niewystarczająca (HAS 2021) lub nie została udowodniona (G-BA 2021).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Aktualność analiz		
<p>1. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> odnaleziono następujące dowody naukowe, aktualne na dzień złożenia wniosku (data złożenia aktualnego wniosku 6.07.2021 r.), które nie zostały uwzględnione w analizach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - publikacja pełnotekstowa wyników z badania PHranceSCa (O'Shaughnessy 2021), opublikowana dnia 16 czerwca 2021 r. - wytyczne kliniczne St. Gallen International Consensus Guidelines, opublikowane dnia 6 lipca 2021 r. <p>Proszę o aktualizację wyszukiwania dowodów naukowych, w ramach analizy klinicznej i pozostałych analiz, oraz uwzględnienie powyższych publikacji.</p> <p>Ponadto pragnę zaznaczyć, że na dzień złożenia wniosku było dostępne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. Jednakże z uwagi na powoływanie się w ramach Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na budżet na 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. proszę o uwzględnienie powyższego obwieszczenia we wszystkich analizach. Ponadto pragnę zwrócić uwagę, iż zgodnie z najnowszym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w ramach programu lekowego B.9 nie jest obecnie refundowany produkt leczniczy Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. po 15 ml.</p> <p>Dodatkowo pragnę zaznaczyć, że treść wnioskowanego programu lekowego uwzględniona w przedłożonych analizach nie jest zgodna z treścią uzgodnionego programu lekowego. Proszę o korektę treści programu lekowego prezentowaną w analizach.</p>	TAK	Analizy zostały zaktualizowane zgodnie z prośbą.
Analiza kliniczna		
<p>1. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (...) (§ 4. ust. 3. pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizach pominięto możliwości stosowania trastuzumabu podawanego dożylnie w odstępach tygodniowych, tym samym nie uwzględniono jednej z technologii opcjonalnych, na którą składa się pertuzumab stosowany dożylnie oraz trastuzumab stosowany dożylnie w odstępach tygodniowych. Proszę o uwzględnienie w zaktualizowanych analizach powyższego schematu terapii.</p>	?	Wnioskodawca wskazał, że zgodnie z ChPL Perjeta zaleca się stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem dożylnym/podskórnym podawanym co 3 tygodnie. Z tego względu nie uwzględniono jako komparatora terapii składającej się z pertuzumabu stosowanego co 3 tygodnie i trastuzumabu stosowanego co tydzień w podaniach dożylnych. Analitycy Agencji uznają powyższe podejście za właściwe.
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>1. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt. 1 lit b Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia wyników zdrowotnych. Proszę o uzupełnienie.</p>	TAK	Wnioskodawca przygotował zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych technologii.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>2. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie współczynnik ka wyn ków zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia). Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna powinna zawierać kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2. (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono oszacowania wartości współczynnika wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania dla technologii opcjonalnych, tym samym nie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku do wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Proszę o uzupełnienie.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił odpowiednie oszacowania.
<p>3. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia) oraz oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> analiza ekonomiczna nie zawiera wariantów alternatywnych analizy zbiorczej dla obu wskazań i obu komparatorów, które uwzględniają</p>	TAK	Przygotowano dodatkowe warianty analizy adresujące [redacted] trastuzumabu stosowanego podskórnie.
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>1. Analiza wpływu na budżet nie zawiera tabelarycznego zestawienia wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Proszę o wskazanie w powyższych dokumentach miejsca, gdzie można odnaleźć powyższe dane lub przedstawienie sposobu oszacowania wykorzystanych wartości.</p>	TAK	Przedstawiono wartości i oszacowania oraz opisano skąd pochodzą.
<p>Uwaga dodatkowa do Analizy wpływu na budżet: Udziały pertuzumabu dożylnego z trastuzumabem dożylnym i pertuzumabu dożylnego z trastuzumabem podskórnym stosowanych w leczeniu neoadjuwantowym oparto na [redacted]</p>	TAK	Przedstawiono dodatkowe warianty oszacowań adresujące [redacted]

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Wskazanie źródeł danych		
<p>1. Analizy, o których mowa w § 1, nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie problemu decyzyjnego nie wskazano źródeł bibliograficznych do Jackisch 2015, Lopez-Vivanco 2017, Favier 2018, Tjalma 2018, Vangheluwe 2018. Proszę o uzupełnienie piśmiennictwa.</p>	TAK	Uzupełniono brakujące referencje.
<p>2. Analizy, o których mowa w § 1, nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wpływu na budżet powoływano się na wyniki niepublikowanego badania rynku HERPER. Proszę o przekazanie źródłowego dokumentu, w celu weryfikacji przyjętych wartości z ww. badania.</p>	NIE	Do dnia 19.11.2021 r. nie przekazano źródłowego dokumentu.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wszelkie ograniczenia i niezgodności analiz względem wytycznych HTA zawarto w poszczególnych rozdziałach niniejszej AWA.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
EU CTR 002153-30	2018- Rekord badania PHranceSCa w europejskim rejestrze badań klinicznych (EU Clinical Trials Register). wersja wyników nr v1, opublikowane w dniu 4 marca 2021 r https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002153-30/results#resultContent/ [dostęp: 15.11.2021]
Im 2021	Im S, Tan AR, Mattar A, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection (PH FDC SC) plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (EBC): Safety results from the adjuvant phase of the randomised, open-label, multicentre phase 3 (neo)adjuvant FeDeriCa study. ESMO Breast Cancer Virtual Congress 2021, 05 May 2021, ePoster Display Session: 46P. Poster konferencyjny opublikowano w Annals of Oncology 2021 (32) (suppl_2): https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-breast-cancer-virtual-congress-2021/fixed-dose-combination-of-pertuzumab-and-trastuzumab-for-subcutaneous-injection-ph-fdc-sc-plus-chemotherapy-in-her2-positive-early-breast-cancer [dostęp: 15.11.2021]
O'Shaughnessy 2020a	O'Shaughnessy J, Sousa SP, Cruz J, Fallowfield LJ, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, et al. 800 Patient (pt) preference and satisfaction with the subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab (P) and trastuzumab (H) in pts with HER2-positive early breast cancer (HER2+ eBC): interim analysis of the open-label, randomised cross-over PHranceSCa study. Annals of oncology 2020; 31:S42. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36099-3/fulltext [dostęp: 15.11.2021]
O'Shaughnessy 2020b	O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, et al. 165MO Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study. Virtual ESMO Congress 2020. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)40283-2/fulltext [dostęp: 15.11.2021]
O'Shaughnessy 2021	O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, Klingbiel D, Messeri D, Alexandrou A, Trask P, Fredriksson J, Machackova Z, Stamatovic L; PHranceSCa study group. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. Eur J Cancer. 2021 Jul;152:223-232. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804921002148?via%3Dihub [dostęp: 15.11.2021]
Tan 2021	Tan AR, Im SA, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, De Laurentiis M, Pierga JY, Jung KH, Schem C, 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 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520305362?via%3Dihub [dostęp: 15.11.2021]
Wang 2021	Wang B, Deng R, Hennig S, Badovinac Crnjevic T, Kaewphluk M, Kagedal M, Quartino AL, Girish S, Li C, Kirschbrown WP. Population pharmacokinetic and exploratory exposure-response analysis of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer in the FeDeriCa study. Cancer Chemother Pharmacol. 2021 Sep;88(3):499-512. doi: 10.1007/s00280-021-04296-0. Epub 2021 Jun 9. Erratum in: Cancer Chemother Pharmacol. 2021 Sep 24. https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-021-04296-0 [dostęp: 15.11.2021]
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASCO 2018	Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, Krop IE, Levinson J, Lin NU, Modi S, Patt DA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Winer EP, Davidson NE. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018 Sep 10;36(26):2736-2740. https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2018.79.2697 [dostęp: 16.11.2021]
ASCO 2021	American Society of Clinical Oncology (ASCO). ASCO special report: A guide to cancer delivery during the COVID-19 pandemic. Updated: July 29, 2021. https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.03399 [dostęp: 16.11.2021]
ESMO 2019	Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2019); 30: 1194-1220. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419312876?via%3Dihub [dostęp: 16.11.2021]
ESMO 2020	Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS, Elzayat M, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Gligorov J, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaufman B, Kaur R, Kiely BE, Kim SB, Lin NU, Mertz SA, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Prat A, Penault-Llorca F, Rugo HS, Sledge GW, Thomssen C, Vorobiof DA, Wiseman T, Xu B, Norton L, Costa A, Winer EP. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1623-1649. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32979513; PMCID: PMC7510449. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7510449/ [dostęp: 16.11.2021]
ESMO 2021	Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im SA, Krug D, Kunz WG, Loi S, Lorca FP, Ricke J, Robson M, Rugo HS, Saura C, Schmid P, Singer CF, Spanic T, Tolaney SM, Turner NC, Curigliano G, Loibl S, Paluch-Shimon S, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021 Oct 13:S0923-7534(21)04498-7.
G-BA 2021a	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pertuzumab/trastuzumab (breast cancer, HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer at high risk of recurrence, neoadjuvant), Resolution of the Federal Joint Committee. 15 July 2021, https://www.g-ba.de/beschluesse/4930/ [dostęp: 09.11.2021]

G-BA 2021b	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pertuzumab/trastuzumab (breast cancer, HER2-positive, metastatic or locally recurrent (unresectable), first-line, combination with docetaxel), Resolution of the Federal Joint Committee. 15 July 2021, https://www.g-ba.de/beschluesse/4931/ [dostęp: 09.11.2021]
HAS 2021	Haute Autorité de Santé (HAS). COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 24 MARS 2021 PHESGO 1200 mg/600 mg, solution pour injection PHESGO 600 mg/600 mg, solution pour injection, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19122_PHEGSO_PIC_INS_AvisDef_CT19122.pdf [dostęp: 09.11.2021]
Konsensus Gallen 2021	Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, Senn HJ, Winer EP, Gnani M; Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. <i>Ann Oncol.</i> 2021 Oct;32(10):1216-1235. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753421021049?via%3Dihub [dostęp: 16.11.2021]
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines®), Breast Cancer, version 8.2021-August 13, 2021. National Comprehensive Cancer Network®.
NICE 2021a	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer overview. NICE Pathway last updated: 30 July 2021. http://pathways.nice.org.uk/pathways/early-and-locally-advanced-breast-cancer [dostęp: 16.11.2021]
NICE 2021b	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments. NICE guideline [NG161]. http://pathways.nice.org.uk/pathways/advanced-breast-cancer [dostęp: 16.11.2021]
NICE 2021c	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pertuzumab–trastuzumab with chemotherapy for treating HER2-positive breast cancer [ID2724], https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10592 [dostęp: 09.11.2021]
PTOK 2020	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B. (2020) Breast cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 16(5):207–260. https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/70991 [dostęp: 16.11.2021]
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium (SMC). Product update SMC2364, pertuzumab and trastuzumab 600mg/600mg and 1,200mg/600mg solution for injection (Phesgo®), Roche Products Limited. 04 June 2021. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6111/pertuzumab-plus-trastuzumab-phesgo-abbreviated-final-june-2021-amended-for-website.pdf [dostęp: 09.11.2021]
ZN 2021	Zorginstituut Nederland (ZN). Pakketadvies pertuzumab+trastuzumab (Phesgo®), 11 mei 2021, https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/05/11/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-pertuzumab-en-trastuzumab-phesgo [dostęp: 09.11.2021]

Pozostałe publikacje

Bilous 2012	Bilous M, Morey AL, Armes JE, Bell R, Button PH, Cummings MC, Fox SB, Francis GD, Waite B, McCue G, Raymond WA, Robbins PD, Farshid G. Assessing HER2 amplification in breast cancer: findings from the Australian In Situ Hybridization Program. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2012 Jul;134(2):617-24
ChPL Phesgo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Phesgo https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/phesgo-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu 15.11.2021]
ESMO 2018	Rak Piersi Przewodnik ESMO dla pacjentów 2018 https://www.esmo.org/content/download/237348/3986262/file/PL-Rak-Piersi-Przewodnik-dla-Pacjentów.pdf [dostęp: 15.11.2021]
Globocan 2020	Dane wykstrahowane z https://gco.iarc.fr/today/home dla raka piersi w Polsce w 2020 r. [dostęp: 16.11.2021]
ICD-10 2019	ICD-10 Version:2019. https://icd.who.int/browse10/2019/en/ [dostęp: 15.11.2021]
KRN 2018	Dane wykstrahowane z http://onkologia.org.pl/raporty/ dla kodu ICD-10:50 w 2018 r. [dostęp: 16.11.2021]
Kruszwicka 2018	Kruszwicka M, Lisiecki R. Neoadjuvant treatment in a patient with HER2-positive breast cancer — a case study and review of recent recommendations. <i>Oncol Clin Pract</i> 2015; 11: 322–325. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/45019 [dostęp: 16.11.2021]
Krzemieniecki 2018	Krzemieniecki K, i in., Wybrane nowotwory. W: red. Nauk. Gajewski P, Interna Szczeklika 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
MPZ 2015	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski na rok 2015. Dostęp online: http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/
MPZ 2018	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski na rok 2018. Dostępne online pod adresem: http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/
Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 015/2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego: Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: leczeniu kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tii/RAPORTY/2020_015.pdf [dostęp: 15.11.2021]

UR 3/2019/III

Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r.

UR 21/2018/III

Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r.

15. Załączniki

- Załącznik 1. ██████████ 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 nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza problemu decyzyjnego. AESTIMO. Wersja 1.1. Kraków 2021.
- Załącznik 2. ██████████ 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 nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. Kraków 2021.
- Załącznik 3. ██████████ 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 nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Kraków 2021.
- Załącznik 4. ██████████ 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 nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza wpływu na budżet płatnika. Wersja 1.1. Kraków 2021.
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA przesłane pismem z dnia 29.10.2021 r.