

## Rekomendacja nr 134/2021

z dnia 3 grudnia 2021 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją leku Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) w ramach programu lekowego

„Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją leku Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)” w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem obniżenia ceny.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Analizę kliniczną oparto na dwóch badaniach klinicznych z randomizacją FeDeriCa i PHranceSCa. Badanie FeDeriCa było badaniem porównującym pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych (PERT/TRAS SC) z terapią pertuzumabem i trastuzumabem do wlewów dożylnych stosowanych z osobnych preparatów (PERT IV+TRAS IV). Badanie obejmowało okres leczenia neoadjuwantowego oraz następujące po nim leczenie chirurgiczne i 14 cykli terapii adjuwantowej anty-HER2.

W badaniu nie wykazano różnic w zakresie częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym oraz częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantowe. Badania farmakokinetyczne wykazały, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu po podaniu podskórnym były nie mniejsze, niż w przypadku podania dożylnego.

Badanie PHranceSCa było badaniem porównującym 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).

Wyniki badania PHranceSCa w odniesieniu do oceny wpływu leczenia na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL), wskazują, że notowane średnie zmiany były minimalne i porównywalne pomiędzy porównywanymi interwencjami. Ocena wpływu drogi podania terapii neoadjuwantowej na jakość życia pacjentek wykazała, że 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. Jednakże nie można określić czy różnice były również istotne klinicznie, ponieważ

kwestionariusz, którego użyto do oceny nie został wcześniej poddany walidacji i nie wyznaczono minimalnych różnic istotnych klinicznie.

Zgodnie z wynikami badania większość pacjentek (85%) wskazała postać podskórną jako preferowaną. Postać dożylną jako preferowaną wskazało 13% pacjentek. Dodatkowo 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.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ. Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy stosowanie leku Phesgo w porównaniu z terapią PERT IV+TRAS SC, przy uwzględnieniu proponowanego RSS, będzie [redacted] w terapii neoadjuwantowej wczesnego raka piersi i [redacted] w terapii zaawansowanego raka piersi. Natomiast w porównaniu z terapią PERT IV+TRAS IV stosowanie leku Phesgo, przy uwzględnieniu proponowanego RSS, będzie [redacted] w terapii neoadjuwantowej wczesnego raka piersi i [redacted] w terapii zaawansowanego raka piersi.

Wyniki wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet wskazują, że przy uwzględnieniu RSS, wydatki płatnika mogą [redacted]

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 podskórną). 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.

Ograniczeniem oszacowań przedstawionych w analizie ekonomicznej 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]

Natomiast głównym ograniczeniem oszacowań przedstawionych w analizie wpływu na budżet 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, 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 Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej.

Dwie agencje z 5, które oceniały lek Phesgo odniosły się negatywnie do jego refundacji w zaproponowanym zakresie wskazań i przy zaproponowanych warunkach cenowych.

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 w 2024 r. oraz wprowadzenia do refundacji odpowiedników tego leku. Ze względu na przedstawione wątpliwości co do rzeczywistych kosztów oszacowań uzasadnione jest dążenie do obniżenia ceny leku.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Phesgo, Pertuzumabum + Trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 07613326036191 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]
- Phesgo, Trastuzumabum + Pertuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 15 ml, kod EAN: 07613326036023 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

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

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 na poziomie 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.

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%).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory należy uznać terapię skojarzoną pertuzumabem (do podawania dożylnego) i trastuzumabem (do podawania dożylnego lub podskórnego) w skojarzeniach z chemioterapią, identycznych do zdefiniowanych dla wnioskowanej interwencji.

## Opis wnioskowanego świadczenia

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 zaburzania szlaku sygnałowego HER2:

- Pertuzumab jest specyficznie ukierunkowany na domenę zewnątrzkomórkową dimeryzacji (subdomena II) HER2 i dzięki temu blokuje zależną od 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 fosfoinozitolowej (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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Phesgo jest wskazany do stosowania:

- w skojarzeniu z chemioterapią w:
  - leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy
  - leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy
- w skojarzeniu z 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.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Analizę kliniczną oraz ekonomiczną wnioskodawca oparł na dwóch randomizowanych niezaślepienych badaniach:

- FeDeriCa – badanie III fazy, do którego włączono 500 pacjentów, porównujące:
  - Interwencja: pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych – preparat złożony; dawka nasycająca 1200/600 mg, dawki podtrzymujące 600/600 mg, stosowane co 3 tygodnie;

- Komparator: pertuzumab + trastuzumab do wlewów dożylnych – osobne preparaty; dawka nasycająca 840 mg + 8 mg/kg, dawki podtrzymujące 420 mg + 6 mg/kg.

Okres obserwacji wynosił:

- ocena farmakokinetyki – 7. cykli leczenia neoadjuwantowego;
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego (8 cykli) do zakończenia leczenia operacyjnego;
- aktualizacja analizy bezpieczeństwa – dodatkowe 12 mies. względem analizy głównej;
- PhranceSCa – badanie II fazy z grupami naprzemiennymi (cross-over), do którego włączono 160 osób, porównujące:
  - Interwencja: pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych – preparat złożony; dawka nasycająca 1200/600 mg, dawki podtrzymujące 600/600 mg, stosowane co 3 tygodnie; 3 cykle;
  - Komparator: pertuzumab + trastuzumab do wlewów dożylnych – osobne preparaty; dawka nasycająca 840 mg + 8 mg/kg, dawki podtrzymujące 420 mg + 6 mg/kg; 3 cykle.

Okres obserwacji wynosił 6 cykli leczenia adjuwantowego.

Zgodnie z oceną wg zaleceń Cochrane Collaboration oba badania charakteryzują się niskim ryzykiem błędu systematycznego w większości ocenianych domen. 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 wysokie.

#### *Skuteczność kliniczna*

##### Leczenie neoadjuwantowe

W badaniu FeDeriCa nie wykazano różnic istotnych statystycznie 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%;
- częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantowe odpowiednio 83,1% vs 85,3%.

Zgodnie z protokołem badania nie mniejsze (non-inferiority) stężenie minimalnego (Ctough) 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.

Iloraz średnich geometrycznych (GMR – ang. *Geometric Mean Ratio*) minimalnego stężenia leku w surowicy, mierzonego przed podaniem kolejnej dawki (Ctough – ang. serum trough concentration) 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 Ctough 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 pola pod krzywą stężenia leku w surowicy w dniach 0-21 (AUC – ang. Area Under the Curve), była podobna w obu grupach. Średnia

maksymalnego stężenia leku w surowicy (Cmax – ang. maximum serum concentration) pertuzumabu i trastuzumabu w 7. cyklu była niższa w grupie stosujących terapię podskórną względem stosujących terapię dożylną. Czas do osiągnięcia stężeń maksymalnych (Tmax) był wyższy w grupie stosujących terapię podskórną względem grupy stosujących terapię dożylną.

#### Leczenie adjuwantowe

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; MD=0,80; MD=1,60; MD=33,20. 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). Nie można określić czy różnice były również istotne klinicznie, ponieważ kwestionariusz TASQ nie został wcześniej poddany walidacji i nie wyznaczono minimalnych różnic istotnych klinicznie.

#### *Bezpieczeństwo*

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 zdarzeń niepożądanych 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 statystycznie istotną wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych 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 (95% CI: 1,09; 1,51), NNH = 8 (95% CI: 5; 22). W grupie leczonej neoadjuwantowo nie odnotowano różnic pomiędzy grupami. Odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane 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 statystycznie istotnie większą częstość zdarzeń niepożądanych 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 (95% CI: 1,32; 2,83), NNH=6 (95% CI: 4; 13). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane 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  $\geq 1$  z grup badania FeDeriCa, przeprowadzonej dla chorych leczonych neoadjuwantowo,

wskazują, że zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obu badanych grupach. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: łysienie, nudności, biegunka, niedokrwistość. W badaniu FeDeriCa w grupie otrzymującej terapię podskórną istotnie statystycznie 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 – RR=0,64 (95% CI: 0,42; 0,97), NNT=15 (95% CI: 8; 181);
- dysfunkcja serca w  $\geq 3$  stopniu nasilenia w całym okresie badania – RR=0,25 (95% CI: 0,07; 0,89), NNT=29 (95% CI: 16; 169);
- reakcje układowe związane z wstrzyknięciem lub wlewem, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia anty-HER2 – RR=0,12 (95% CI: 0,04; 0,38), NNT=11 (95% CI: 8; 20);
- II-rzędowe zdarzenie kardiologiczne potwierdzone drugą oceną LVEF – RR=0,20 (95% CI: 0,04; 0,92), NNT=32 (95% CI: 18; 198);
- niedokrwistość stopnia 3-4 – RR=0,28 (95% CI: 0,08; 0,98), NNT=32 (95% CI: 17; 346).

Wyniki analizy porównawczej przeprowadzonej dla całego okresu badania PHranceSCa, wskazują, że w  $\geq 1$  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 istotnie statystycznie częściej niż w grupie leczonej dożylnie występowały reakcje związane z podaniem ogółem (RR=4,22 (95% CI: 2,11; 8,44), NNT=6 (95% CI: 4; 10)), które były związane były głównie z miejscową reakcją związaną z wstrzyknięciem / wlewem. Natomiast istotnie statystycznie rzadziej występowały zdarzenia płucne ogółem – RR=0,44 (95% CI: 0,22; 0,86), NNT=12 (95% CI: 7; 53).

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych analiz mają wpływ następujące aspekty:

- 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;
- przedstawione badania nie przedstawiają danych dotyczących istotnych klinicznie punktów końcowych związanych z długoterminowym wpływem zastosowanego leczenia na życie chorych. 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.
- nie odnaleziono badań odnoszących się do skuteczności praktycznej;
- nie odnaleziono badań leku Phesgo stosowanego w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi;
- nie odnaleziono badań, w których lek Phesgo porównano z terapią PERT IV + TRAS SC.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

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

Analizę przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów (CMA). W analizie ekonomicznej dla wskazania dotyczącego leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi przyjęto horyzont



dożywotni [redacted]. 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).

Uwzględniono perspektywę NFZ oraz wspólną. Biorąc pod uwagę sposób finansowania leku (tj. program lekowy) brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są tożsame.

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- 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.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Phesgo przy uwzględnieniu RSS może być tańsze niż aktualnie refundowane terapie:

- w terapii neoadjuwantowej wczesnego raka piersi w miejsce:

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

- w leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi w miejsce:

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

### Ograniczenia

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

[redacted] Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej, wskazała, że pacjenci w ramach I linii leczenia zaawansowanego raka piersi otrzymują średnio 21 cykli terapii PERT+TRAS.

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

#### *Obliczenia własne Agencji*

Korzystając z modelu wnioskodawcy przeprowadzono dodatkowy wariant analizy wrażliwości uwzględniający długość terapii PERT+TRAS w zaawansowanym raku piersi równą średniej liczbie cykli wskazanej przed ekspertkę kliniczną (21 cykli). Wyliczenia Agencji nie zmieniają kierunku wnioskowania o kosztach terapii.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

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 wynosi:

- leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi:

[Redacted text block]

- leczenie I linii zaawansowanego raka piersi:

[Redacted text block]

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji Phesgo (pertuzumab/trastuzumab FDC do wstrzykiwań podskórnych) stosowanego:

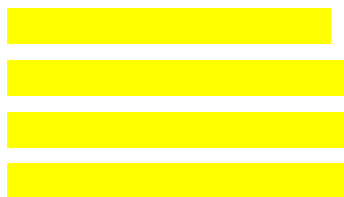
- w terapii przedoperacyjnej (neoadiuwantowej) HER2-dodatniego, wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy, w skojarzeniu z chemioterapią;
- w leczeniu I linii HER2-dodatniego raka piersi uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub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

przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- 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.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab/trastuzumab) na proponowanych warunkach wydatki z perspektywy płatnika:



### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań wpływają następujące aspekty:

- Analizując liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowana wnioskowana technologia medyczna, wzięto pod uwagę opinię Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej, która w opinii wskazała, iż liczba nowych chorych z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia neoadiuwantowego anty-HER2 wynosi 1600. Oszacowana przez wnioskodawcę roczna liczebności pacjentów nowowłączanych do terapii neoadiuwantowej wczesnego HER2-dodatniego raka piersi wynosząca w 4-letnim horyzoncie analizy podstawowej odpowiednio: [redacted]  
Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzone przez wnioskodawcę dla zakresu zmienności (+15% względem oszacowania podstawowego) liczebności populacji docelowej [redacted];
- W analizie kosztów uwzględniono schematy neoadjuwantowej chemioterapii najczęściej stosowane w leczeniu chorych na raka piersi na podstawie wyników badania FeDeriCa. [redacted]

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

### Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

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

Jednakże wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono wytyczne kliniczne 6 organizacji:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021 v.8 oraz 2020;
- Międzynarodowy Konsensus St Gallen 2021;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021a oraz 2021b;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021, 2020a, 2020b oraz 2019;

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2021 oraz 2018.

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 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 postacie IV trastuzumabu i pertuzumabu. W pozostałych wytycznych nie odniesiono się do analizowanego produktu leczniczego, nie wskazywano również właściwej, zalecanej ani preferowanej drogi podania terapii anty-HER2.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne 5 agencji:

- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2021 – 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 we wskazaniach:
  - w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu neoadiuwantowym dorosłych chorych na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego 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 przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym rakiem piersi, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2021 – zgodnie z rekomendacją pełna ocena HTA nie jest zalecana. NCPE nie rekomenduje refundacji leku Phesgo przy zaproponowanej cenie dla wskazań:
  - w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadiuwantowym dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego, 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, przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia anty-HER2 ani chemioterapii z powodu choroby przerzutowej;
- Haute Autorite de Sante (HAS) 2021 – agencja odniosła się pozytywnie do finansowania Phesgo w skojarzeniu z docetakselem, w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym HER2-dodatnim rakiem piersi, które nie otrzymywały wcześniej terapii anty-HER2 ani chemioterapii z powodu choroby przerzutowej. Natomiast negatywnie w leczeniu neoadiuwantowym dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi i wysokim ryzykiem wznowy. Bezwzględna korzyść kliniczna w leczeniu neoadiuwantowym została uznana jako niewystarczająca („insuffisant”) do uzasadnienia refundacji ze środków publicznych.
- Zorginstituut Nederland (ZN) 2021 – po uzgodnieniu cen z producentem, w październiku 2021 r. zdecydowano o czasowym dopuszczeniu Phesgo do podstawowego pakietu leków refundowanych we wskazaniach:

- w skojarzeniu z chemioterapią do przedoperacyjnego leczenia dorosłych chorych na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu nowotworu; wspomagające leczenie dorosłych chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu raka;
- w skojarzeniu z docetaksem u osób dorosłych z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami lub miejscowo nawrotowym, nieoperacyjnym (nieusuwalnym) rakiem piersi, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii anti-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA):
  - 2021a – rekomendacja agencji odnosiła się negatywnie do finansowania Phesgo w leczeniu neoadjuwantowym pacjentów z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub wczesnym stadium raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu ze względu na brak udowodnionej dodatkowej korzyści;
  - 2021b – rekomendacja agencji odnosiła się negatywnie do finansowania Phesgo u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami lub miejscowo nawrotowym, nieoperacyjnym rakiem piersi, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii anti-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej ze względu na brak dostępnych danych pozwalających na ocenę dodatkowej korzyści.

Dodatkowo 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.



#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.09.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1471.2021.19.AJA, PLR.4500.1472.2021.19.AJA) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”
2. Raport nr OT.4231.46.2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna