

Analiza Ekonomiczna

Phesgo[®] (pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi:

- wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy
- uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili innego konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 31 marca 2023 r.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Spis treści

| | |
|---|----|
| Spis treści..... | 3 |
| Wykaz skrótów..... | 5 |
| Streszczenie | 7 |
| ANALIZA EKONOMICZNA | 11 |
| 1 Cel analizy..... | 12 |
| 2 Problem decyzyjny | 12 |
| 2.1 Populacja | 13 |
| 2.2 Oceniana interwencja..... | 14 |
| 2.3 Komparatory..... | 15 |
| 2.4 Efekty zdrowotne..... | 17 |
| 2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Phesgo i wnioskowane warunki objęcia refundacją | 17 |
| 3 Metodyka analizy ekonomicznej | 23 |
| 3.1 Strategia analityczna..... | 23 |
| 3.2 Perspektywa analizy..... | 25 |
| 3.3 Horyzont czasowy | 26 |
| 3.4 Długość cyklu modelu | 27 |
| 3.5 Dyskontowanie | 27 |
| 3.6 Schemat obliczeń w modelu | 27 |
| 3.6.1 Charakterystyka kohorty (masa i powierzchnia ciała) | 28 |
| 3.6.2 Czas trwania leczenia (TTOT)..... | 30 |
| 3.7 Ocena kosztów..... | 33 |
| 3.7.1 Ceny jednostkowe leków..... | 33 |
| 3.7.2 Dawkowanie leków | 36 |
| 3.7.3 Koszty podania leków..... | 38 |
| 3.7.4 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii | 39 |
| 3.7.5 Współczynniki korygujące dla kosztów podania i diagnostyki (wariant analizy wrażliwości) | 40 |
| 3.7.6 Zestawienie zbiorcze kosztów cyklu leczenia | 41 |
| 4 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie | 43 |
| 4.1 Analiza podstawowa | 43 |

| | | |
|----------|---|-----|
| 4.2 | Deterministyczna analiza wrażliwości..... | 44 |
| 5 | Walidacja modelu..... | 45 |
| 5.1.1 | Walidacja wewnętrzna..... | 45 |
| 5.1.2 | Walidacja konwergencji..... | 46 |
| 5.1.3 | Walidacja zewnętrzna..... | 46 |
| 6 | Wyniki analizy podstawowej..... | 46 |
| 6.1 | Analiza minimalizacji kosztów (CMA)..... | 46 |
| 6.1.1 | Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)..... | 46 |
| 6.1.2 | Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)..... | 50 |
| 6.2 | Wyniki analizy progowej..... | 53 |
| 7 | Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości..... | 55 |
| 7.1 | Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)..... | 56 |
| 7.2 | Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)..... | 59 |
| 8 | Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy..... | 62 |
| 9 | Dyskusja..... | 63 |
| 10 | Ograniczenia analizy..... | 65 |
| 11 | Wnioski końcowe..... | 66 |
| 12 | Załączniki..... | 68 |
| 12.1 | Wkład autorów w opracowanie raportu..... | 68 |
| 12.2 | Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych..... | 68 |
| 12.2.1 | Metodyka..... | 68 |
| 12.2.1.1 | Cel..... | 68 |
| 12.2.1.2 | Wyszukiwanie danych źródłowych..... | 68 |
| 12.2.1.3 | Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych..... | 70 |
| 12.2.2 | Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych..... | 70 |
| 12.2.3 | Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA..... | 73 |
| 12.3 | Czas do zakończenia leczenia PERT+TRAS+DOC (wskazanie mBC)..... | 73 |
| 12.4 | Wnioskowane zmiany w programie lekowym..... | 75 |
| | Spis Tabel..... | 99 |
| | Spis Wykresów..... | 102 |
| | Piśmiennictwo..... | 103 |

Wykaz skrótów

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Streszczenie

Cel

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

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

Metodyka

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

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

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

Ze względu na brak różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami, analizę przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA).

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

w związku z czym obliczenia kosztów przeprowadzono równoległe w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

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

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

Wyniki

Analiza z uwzględnieniem RSS dla Phesgo

Leczenie neoadiuwantowe eBC

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

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

Leczenie 1. linii mBC

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

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

Analiza zbiorcza dla obu wskazań

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

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

Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej –

[REDACTED]

- [REDACTED] w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi

- [REDACTED] w leczeniu zaawansowanego raka piersi
- [REDACTED] w łącznym wskazaniu (eBC+mBC).

Analiza bez uwzględnienia RSS dla Phesgo

Leczenie neoadiuwantowe eBC

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

Leczenie 1. linii mBC

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

Analiza zbiorcza dla obu wskazań

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

Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – [REDACTED] (leczenie neoadiuwantowe oraz leczenie zaawansowanego raka piersi).

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

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Phesgo jest [REDACTED].

Zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka [REDACTED].

[REDACTED]

Warto wspomnieć, że lek Phesgo był już przedmiotem oceny przez AOTMiT w 2021 roku (*AOTMiT 142/2021*). Przedłożona wówczas analiza ekonomiczna opierała się na założeniach bardzo zbliżonych do przyjętych w niniejszej analizie, a z oceny Analityków Agencji wynikało, że zostały one przez nich zaakceptowane jako wiarygodne (patrz: Rozdział 5.3 AWA dla leku Phesgo, *AOTMiT 142/2021*). Jednocześnie, prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania leku Phesgo ze środków publicznych. [REDACTED]

[REDACTED]

Warto podkreślić, że aktualnie zarówno w terapii przeciw eBC jak i leczeniu 1. linii mBC, pertuzumab podawany jest jedynie w infuzji dożylniej, trwającej 60 minut w dawce nasycającej i 30-60 minut w dawce podtrzymującej. Wprowadzenie leczenia produktem Phesgo, podawanego we wstrzyknięciu podskórnym w ciągu 8 minut w dawce nasycającej oraz 5 minut w dawce podtrzymującej, znacznie skróciłoby czas, który pacjentka musi poświęcić na otrzymanie kolejnej dawki leczenia. Zastąpienie dotychczasowego leczenia produktem Phesgo skróciłoby

także czas obserwacji pacjentek po podaniu terapii – po podaniu pertuzumabu wymagana jest obserwacja pacjentki przez 30-60 minut po zakończeniu każdej infuzji, natomiast po podaniu trastuzumabu IV czas wymaganej obserwacji wynosi > 6 godzin po zakończeniu podawania dawki nasycającej oraz 2 godziny po zakończeniu podawania dawki podtrzymującej. Czas obserwacji chorych po podaniu produktu leczniczego Phesgo pod kątem reakcji związanych ze wstrzyknięciem wynosi zaledwie 30 min po zakończeniu podawania dawki nasycającej oraz 15 min po zakończeniu podawania dawki podtrzymującej.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

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

- w terapii neoadiuwantowej HER2-dodatniego, wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi (eBC, z ang. *early breast cancer*) z wysokim ryzykiem wznowy, w skojarzeniu z chemioterapią,
- 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, w skojarzeniu z docetakselem.

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

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

w populacji chorych na wczesnego lub zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi, w ramach programu lekowego „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w Załączniku 12.4.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Phesgo 20231*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

2.1 Populacja

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

- chore na wczesnego raka piersi: [REDACTED]
- chore na zaawansowanego raka piersi: [REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia przedstawiono w projekcie opisu programu lekowego (*PL Phesgo 2023*) oraz w załączniku 12.4.

2.2 Oceniana interwencja

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

- w dawce nasycającej: 1200 mg pertuzumabu oraz 600 mg trastuzumabu we wstrzyknięciu podskórnym, tj. 1 fiolka produktu leczniczego Phesgo 1200 mg/600 mg,
- w dawce podtrzymującej: 600 mg pertuzumabu oraz 600 mg trastuzumabu we wstrzyknięciu podskórnym, tj. 1 fiolka produktu leczniczego Phesgo 600 mg/600 mg, w 3-tygodniowych cyklach (*Tan 2021, ChPL Phesgo*).

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

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

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Phesgo 2023*).

2.3 Komparatory

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Phesgo 2023*).

2.4 Efekty zdrowotne

Ze względu na przyjętą w analizie technikę analityczną w formie minimalizacji kosztów (szczegóły opisano w rozdziale 3.1, w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji, zakładając brak różnic w efektywności klinicznej produktu Phesgo oraz pertuzumabu i trastuzumabu podawanymi w odrębnych preparatach.

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

Obecnie produkt leczniczy Phesgo nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych (*MZ 20/02/2023*). W dniu 21 stycznia 2021 r. Europejska Agencja Leków umieściła lek Phesgo na liście produktów leczniczych rekomendowanych do dopuszczenia do obrotu (*EMA 2021*).

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakłada się umieszczenie produktu leczniczego Phesgo w wykazie leków refundowanych, dostępnych w programie lekowym „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)” (*PL Phesgo 2023*). Obecnie w ramach programu leczenia raka piersi refundowane są - jako oddzielne produkty lecznicze - zarówno pertuzumab jak i trastuzumab (w postaci do stosowania podskórnego). Od 1 marca 2023 roku trastuzumab w postaci dożyłnej refundowany jest w ramach katalogu chemioterapii (*MZ 20/02/2023*).

Szczegółowe warunki objęcia refundacją Phesgo przedstawiono w poniższych punktach.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Poziom odpłatności

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

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Phesgo.

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

Grupa limitowa

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

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

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

Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) należy stwierdzić, że produkt leczniczy Phesgo [REDACTED]

[REDACTED]

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

Phesgo®

(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

W kalkulacjach limitu finansowania założono, że podstawę limitu będzie wyznaczać

Obliczone ceny urzędowe produktu leczniczego Phesgo przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Phesgo.

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

Instrument dzielenia ryzyka

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

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]:
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji

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

Tabela 3. Wnioskowane warunki finansowania produktu leczniczego Phesgo.

| Warunek refundacji | Phesgo, 1200 mg/600 mg (opakowanie jednostkowe) | Phesgo, 600 mg/600 mg (opakowanie jednostkowe) |
|--------------------|--|---|
| Substancja czynna | pertuzumab + trastuzumab | |

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

| Warunek refundacji | Phesgo, 1200 mg/600 mg (opakowanie jednostkowe) | Phesgo, 600 mg/600 mg (opakowanie jednostkowe) |
|---|--|---|
| Dawka | 1200 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu | 600 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu |
| Postać farmaceutyczna | roztwór do wstrzykiwań | |
| Zawartość opakowania jednostkowego | 1 fiolka a 15 ml | 1 fiolka a 10 ml |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | w ramach programu lekowego | |
| Cena zbytu netto ¹⁾ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Urzędowa cena zbytu ²⁾ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Cena hurtowa brutto ³⁾ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Grupa limitowa ⁴⁾ | [REDACTED] | |
| Podstawa limitu w grupie | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Wysokość limitu finansowania | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Poziom odpłatności | bezpłatny | |
| Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta) | 0,00 zł | 0,00 zł |
| Koszt dziennej terapii ⁵⁾ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>) | [REDACTED] | |

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

| Warunek refundacji | Phesgo, 1200 mg/600 mg (opakowanie jednostkowe) | Phesgo, 600 mg/600 mg (opakowanie jednostkowe) |
|--------------------|---|--|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

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

²⁾ wnioskowana urzędowa cena zbytu;

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

⁴⁾ [redacted]

⁵⁾ według CZN oraz liczby dni terapii w cyklu.

3 Metodyka analizy ekonomicznej

3.1 Strategia analityczna

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

Ze względu na brak wykazania w analizie klinicznej różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami (*AKL Phesgo 2023*), za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu leczniczego Phesgo uznano analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty porównywanych technologii medycznych. Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Phesgo, dla której koszty porównywanych interwencji są równe.

W rejestracyjnym badaniu RCT III fazy *FeDeriCa (Tan 2021)* przeprowadzono ocenę efektywności klinicznej ocenianej interwencji oraz komparatora (złożony produkt leczniczy [pertuzumab + trastuzumab], stosowany w podaniu podskórnym vs pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem we wlewie dożylnym) w leczeniu okołooperacyjnym chorych z wczesnym rakiem piersi. Głównym punktem końcowym przyjętym przez badaczy było wykazanie, że stężenie $C_{through}$ pertuzumabu w podaniu podskórnym, w 7 cyklu leczenia obejmującego pełny schemat leczenia wczesnego raka piersi (przed podaniem dawki w 8 cyklu

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

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

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

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

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

leczenia pertuzumabem i trastuzumabem w oddzielnych preparatach) w horyzoncie czterech lat analizy wpływu na budżet (*BIA Phesgo 2023*); przyjęte wagi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Udział poszczególnych subpopulacji i komparatorów w zbiorczej analizie minimalizacji kosztów.

| Wskazanie | Strategia zastępowana przez Phesgo | Średnia liczba nowych pacjentek rocznie w horyzoncie analizy wpływu na budżet (na podst. <i>BIA Phesgo 2023</i>) | Udział w populacji całkowitej |
|---|------------------------------------|---|-------------------------------|
| Leczenie neoadiuwantowe wczesnego raka piersi | PERT IV+TRAS SC | ■ | ■ |
| | PERT IV+TRAS IV | ■ | ■ |
| Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka piersi | PERT IV+TRAS SC | ■ | ■ |
| | PERT IV+TRAS IV | ■ | ■ |
| łącznie | PERT IV+TRAS SC/IV | ■ | ■ |

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

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

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

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

3.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 08/01/2021*) oraz wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

(PPP), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Ze względu na brak informacji dotyczących istotnego wpływu produktu leczniczego Phesgo na wydłużenie przeżycia całkowitego chorych, w analizie nie rozważano perspektywy społecznej.

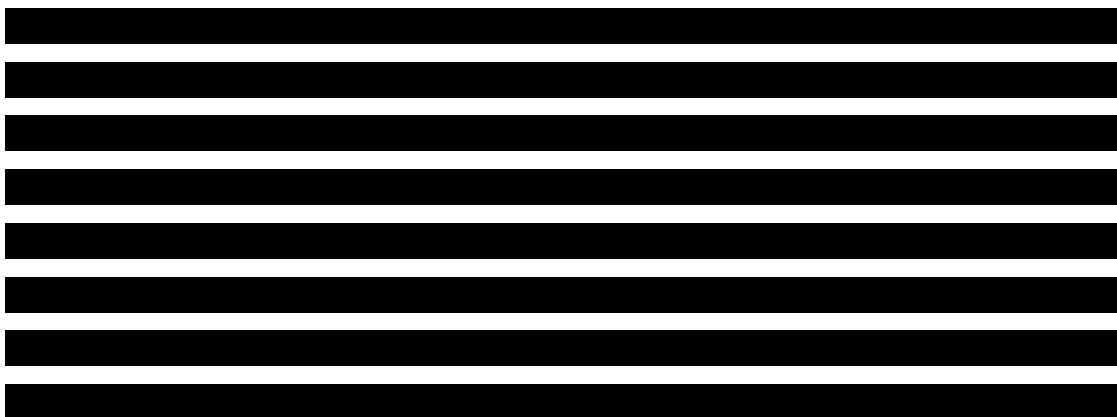
Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentki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

3.3 Horyzont czasowy

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

Na podstawie powyższego, w analizie podstawowej przyjęto:

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



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

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

3.4 Długość cyklu modelu

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

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

3.5 Dyskontowanie

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

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

3.6 Schemat obliczeń w modelu

Na potrzeby analizy przygotowano arkusz kalkulacyjny w programie Microsoft Excel® 2019, w którym przeprowadzono obliczenia kosztów leczenia biologicznego w 3-tygodniowych cyklach w przyjętym horyzoncie czasowym. Podstawą obliczeń było zidentyfikowanie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie neoadiuwantowe HER2-dodatniego wczesnego raka piersi lub leczenie pierwszej

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

linii HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi, z wykorzystaniem ocenianej interwencji oraz komparatorów. W kolejnych podrozdziałach omówiono parametry modelu wykorzystane do kalkulacji zasobów zużywanych w okresie leczenia biologicznego: masy i powierzchni ciała pacjentek (zob. Rozdział 3.6.1) oraz rozkładu czasu leczenia (zob. Rozdział 3.6.2).

3.6.1 Charakterystyka kohorty (masa i powierzchnia ciała)

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

Tabela 5. Charakterystyki pacjentek wykorzystane w modelu ekonomicznym.

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

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

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

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

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

Tabela 6. Średnia masa ciała kobiet z rakiem piersi w Polsce.

| Publikacja | Populacja | Średnia masa ciała [kg] |
|--------------------------------|--|-------------------------|
| <i>Biskup 2014</i> | Kobiety > 60 lat po radykalnym leczeniu chirurgicznym raka piersi (N = 173) | 71,1 (zakres: 44-116) |
| <i>Demuth 2018</i> | Kobiety (w większości > 50 lat) po radykalnym leczeniu chirurgicznym lub po chemioterapii, radioterapii, hormonoterapii raka piersi (N = 26) | 72,95 (SD: 8,22) |
| <i>Frączek 2004</i> | Kobiety (średnia wieku 56 lat), u których zastosowano pierwotnie radykalne leczenie chirurgiczne (nieleczone poprzednio systemowo ani przez napromienianie), w stopniu zaawansowania choroby od I do IIIa wg systemu TNM (N = 2 091) | 68,42 (zakres: 32-132) |
| <i>Hojan 2013</i> | Kobiety w wieku 18-70 lat z potwierdzonym histopatologicznie rakiem piersi, po leczeniu chirurgicznym, u których planowano leczenie cytostatykami, i u których nie stwierdzono progresji choroby ani przerzutów odległych (N = 57) | 64,51 [^] |
| <i>Kruk 2007</i> | Kobiety (średnia wieku 55 lat) z potwierdzonym histopatologicznie inwazyjnym wczesnym rakiem piersi, leczone chirurgicznie, u których nie wystąpiła progresja choroby (N = 858) | 68,6 (SD: 12,4) |
| <i>Lange 2014</i> | Kobiety w wieku 25-85 lat z nowozdiagnozowanym, potwierdzonym histopatologicznie rakiem sutka (N = 130) | 71,52 [^] |
| <i>Małeczka-Massalska 2012</i> | Kobiety w wieku 31-82 lat z rakiem piersi (N = 34) | 69,04 (SD: 12,56) |
| <i>Pacholczak 2016</i> | Kobiety w wieku 35-80 lat z nowozdiagnozowanym, potwierdzonym histopatologicznie rakiem piersi, zakwalifikowane do leczenia chirurgicznego (N = 193) | 69,0 (SD: 12,49) |
| <i>Szczyńska-Gieracha 2010</i> | Kobiety (średnia wieku 63,5 lat) po leczeniu chirurgicznym raka piersi (N = 23) ^{^^} | 72 (zakres: 53-90) |

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

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

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

3.6.2 Czas trwania leczenia (TTOT)

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

W rejestracyjnym badaniu *FeDeriCa*, pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem (zarówno Phesgo, jak i PERT+TRAS w oddzielnych preparatach) stosowano przez okres czterech 21-dniowych cykli leczenia; zaplanowaną w badaniu liczbę 4 cykli ukończyła zdecydowana większość pacjentek (95,6% w ramieniu PERT+TRAS IV oraz 94,4% w ramieniu Phesgo). Na tej podstawie w analizie podstawowej przyjęto średnio 4 cykle leczenia pertuzumabu i trastuzumabu, zarówno stosowanych oddzielnie (komparator), jak i w formie preparatu złożonego (Phesgo).

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

- [REDACTED]

- [Redacted text block]

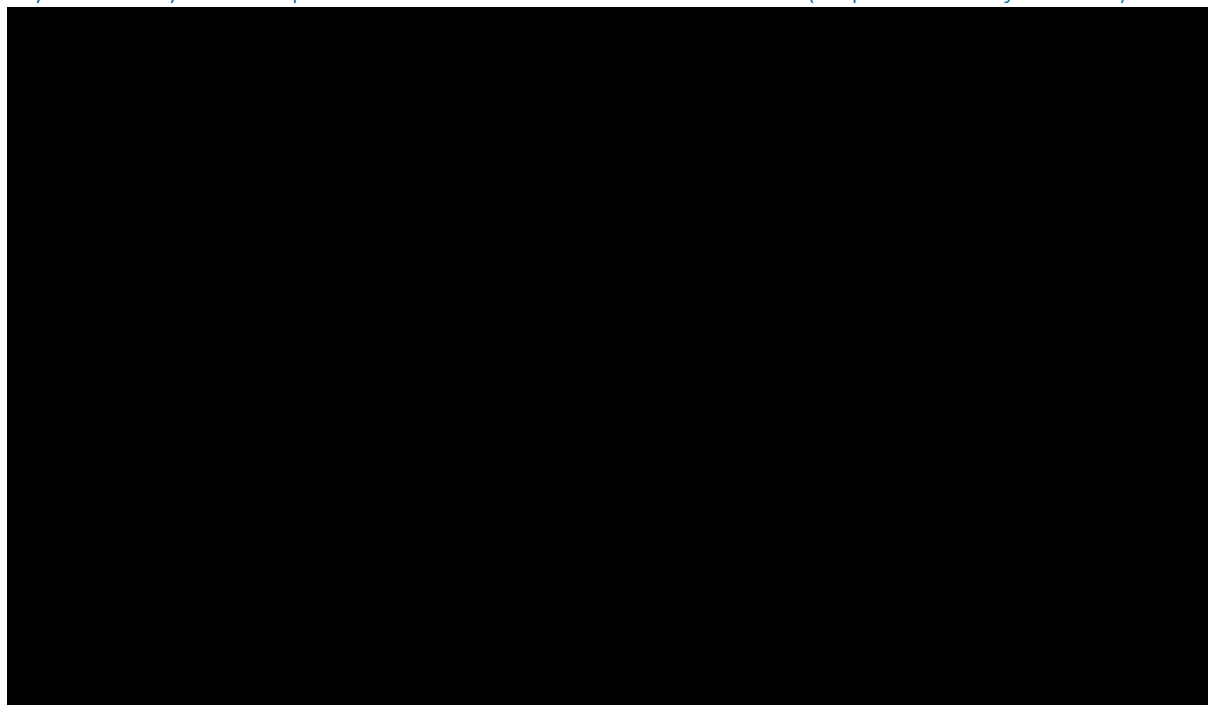
W ramach analizy wrażliwości testowano minimalną (3 cykli) i maksymalną (6 cykli) liczbę cykli leczenia PERT+TRAS określoną w charakterystykach produktów leczniczych (*ChPL Phesgo, ChPL Perjeta*) dla rozważanego wskazania.

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

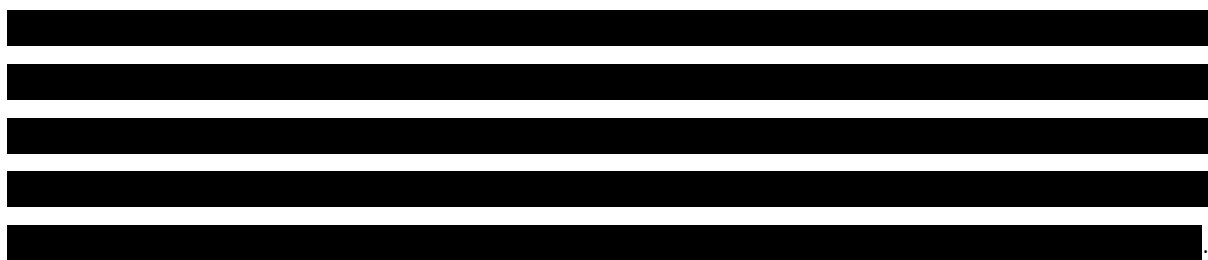
[Redacted text block]

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

Wykres 1. Krzywa czasu pozostawania na leczeniu PERT+TRAS+DOC (na podst. *AE Perjeta 2015*).



Wartości liczbowe prawdopodobieństwa kontynuacji leczenia do określonej liczby cykli dla strategii PERT+TRAS+DOC oraz TRAS+DOC przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 12.3) oraz – bardziej szczegółowo - w modelu obliczeniowym w arkuszu Microsoft Excel® stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.



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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

3.7 Ocena kosztów

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

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

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

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

Nie uwzględniono również kosztów zdarzeń niepożądanych, ponieważ w analizie klinicznej wykazano, że częstość i nasilenie AEs były porównywalne dla ocenianych interwencji (*AKL Phesgo 2023*). W badaniu RCT *FeDeriCa (Tan 2021)* różnice odnotowano jedynie odnośnie AEs specyficznych dla drogi podania leków (wstrzyknięcie podskórne vs podanie we wlewie dożylnym), przy czym zdarzenia te miały wyłącznie lekkie lub umiarkowane nasilenie (st. 1-2). W próbie *FeDeriCa* nie odnotowano również statystycznie istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia. W związku z powyższym różnice w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto jako statystycznie nieistotne i pomijalne.

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

3.7.1 Ceny jednostkowe leków

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

- limitem finansowania wynikającym z wnioskowanej urzędowej ceny zbytu (wariant bez uwzględnienia RSS, zob. Tabela 7),
- proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka (wariant z uwzględnieniem RSS, zob. Tabela 8).

Proponowany dodatkowo w ramach RSS instrument typu *payback*, polegający na ustaleniu maksymalnej wartości refundacji produktów Phesgo, Perjeta i Herceptin sc na poziomie 255 mln zł rocznie, jest realizowany na poziomie populacyjnym (a nie pojedynczego pacjenta), w związku z czym został uwzględniony wyłącznie w analizie wpływu na budżet (*BIA Phesgo 2023*).

Tabela 7. Cena jednostkowa (efektywna) produktu leczniczego Phesgo (wariant bez uwzględnienia RSS).

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

Tabela 8. Cena jednostkowa (efektywna) produktu leczniczego Phesgo (wariant z uwzględnieniem RSS).

| Wskazanie | Cykl leczenia | Cena jednostkowa [zł / opakowanie 1200/600 mg] | Cena jednostkowa [zł / opakowanie 600/600 mg] | Źródło |
|-----------|---------------|--|---|--------|
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |

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

█
█
█
█
█
█
█
█
█

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

Tabela 9. Cena jednostkowa (efektywna) pertuzumabu IV (Perjeta 420 mg) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem (SC lub IV).

| Wskazanie | Cykl leczenia | Cena jednostkowa [zł / opakowanie 420 mg] | Źródło |
|---------------|---------------|---|---------------|
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |

Tabela 10. Cena jednostkowa (efektywna) trastuzumabu SC (Herceptin 600 mg) stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem.

| Wskazanie | Cykl leczenia | Cena jednostkowa [zł / opakowanie 600 mg] | Źródło |
|---------------|---------------|---|---------------|
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |

Ceny efektywne pozostałych leków – trastuzumabu dożylnego (TRAS IV) oraz leków stosowanych w chemioterapii pochodzą z najbardziej aktualnych danych z 2023 r.:

- komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r. (DGL 29/03/2023),
- danych z przetargów publicznych na dostawy leków, odnalezionych w portalu Platforma zakupowa Open Nexus (<https://platformazakupowa.pl/>); zob. Tabela 11.

Tabela 11. Ceny jednostkowe (efektywne) trastuzumabu IV i chemioterapii.

| Substancja czynna | Cena jednostkowa [zł / mg] | Źródło |
|-------------------|----------------------------|--|
| Trastuzumab IV | 1,4849 zł | Średni koszt rozliczenia w ostatnim miesiącu (styczeń 2023 r.; DGL 29/03/2023) |
| Doksorubicyna | 0,6152 zł | Średni koszt rozliczenia w ostatnim miesiącu (styczeń 2023 r.; DGL 29/03/2023) |
| Cyklofosfamid | 0,0577 zł | Średnia z 2 przetargów z grudnia 2022 r. (https://platformazakupowa.pl/) |
| Paklitaksel | 0,3330 zł | Średni koszt rozliczenia w ostatnim miesiącu (styczeń 2023 r.; DGL 29/03/2023) |
| Docetaksel | 0,7921 zł | Średni koszt rozliczenia w ostatnim miesiącu (styczeń 2023 r.; DGL 29/03/2023) |

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Ze względu na dynamiczny spadek ceny efektywnej trastuzumabu IV w ostatnich latach (o 90% w okresie od stycznia 2018 r. do stycznia 2023 r.), wynikający z objęcia refundacją nowych biopodobnych preparatów TRAS IV i w konsekwencji zwiększenia konkurencyjności cenowej na rynku TRAS, w ramach analizy wrażliwości przetestowano dwa konserwatywne warianty zakładające dalszą erozję cenową TRAS IV, w których arbitralnie przyjęto koszt 1 mg dożylnego trastuzumabu kolejno na poziomie 1,30 zł oraz 1,00 zł.

3.7.2 Dawkowanie leków

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

Tabela 12. Dawkowanie ocenianej interwencji i komparatorów.

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

| Produkt leczniczy | substancja czynna / dawka | Dawkowanie | | liczba fiolek / cykl | |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|---|
| | | jedn. leku podawana w ciągu cyklu | w przeliczeniu na mg | | |
| | Trastuzumab SC | cykle 1+ | 600 mg | 600 mg | 1 |
| PERT+TRAS IV | Pertuzumab | dawka nasycająca (1. cykl) | 840 mg | 840 mg | 2 |
| | | dawka podtrzymująca (cykle 2+) | 420 mg | 420 mg | 1 |
| | Trastuzumab IV [^] | dawka nasycająca (1. cykl) | 8 mg/kg | ■ | 4 |
| | | dawka podtrzymująca (cykle 2+) | 6 mg/kg | ■ | 3 |
| CTH | Docetaksel | cykle 1+ | 75 mg/m ² | ■ | - |

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

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

Zarówno w terapii neoadiuwantowej wczesnego raka piersi jak i w I linii leczenia choroby zaawansowanej, produkt leczniczy Phesgo podawany jest w 1. cyklu leczenia pierwszego dnia cyklu w dawce nasycającej 1200 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu, a w kolejnych cyklach – 600 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu (dawka podtrzymująca, podawana pierwszego dnia każdego cyklu). Ze względu na brak odpowiednich danych, w modelu nie uwzględniano przypadków opóźnienia lub pominięcia dawki pertuzumabu i/lub trastuzumabu przez ≥ 6 tygodni. Zakładając jednak, że omawiana sytuacja występuje rzadko oraz wymaga ponownego podania jednakowej dawki nasycającej pertuzumabu w każdej z porównywanych interwencji, przeprowadzenie wyłącznie analizy w oparciu o planowe dawkowanie wydaje się wystarczające dla uchwycenia różnic w kosztach i nie stanowi ograniczenia analizy.

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Szczegółowy opis schematów leczenia przedstawiono w rozdziałach dotyczących ocenianej interwencji i komparatorów (zob. Rozdział 2.2, Rozdział 2.3) oraz w analizie problemu decyzyjnego (*APD Phesgo 2023*).

3.7.3 Koszty podania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjentki po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentce leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1k do *NFZ 31/2023*), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 13. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1k do *NFZ 31/2023*).

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Wartość punktowa | Koszt* |
|-----------------|---|------------------|-----------|
| 5.08.07.0000001 | hospitalizacja związana z wykonaniem programu | 486,72 | 657,07 zł |
| 5.08.07.0000003 | hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu | 486,72 | 657,07 zł |
| 5.08.07.0000004 | przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | 108,16 | 146,02 zł |

*Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych i chemioterapii przyjęto na poziomie 1,35 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (*AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022*).

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

W związku z powyższym, koszt cyklu podania terapii odnośnie ocenianej interwencji oraz komparatorów przyjęto na poziomie hospitalizacji jednodniowej, wynoszącego aktualnie 657,07 zł (zgodnie z wyceną

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

punktową na podst. *NFZ 31/2023* i ceną punktu na podst. *AOTMiT 65/2022*, *AOTMiT 07/2022*). Koszty hospitalizacji jednodniowej naliczono w każdym dniu podawania leków w cyklu, tj. przez 1 dzień w cyklu nasycającym oraz następujących po nim cyklach podtrzymujących – szczegóły w kolejnej tabeli.

Tabela 14. Koszt podania leków w przyjętych schematach leczenia (Phesgo, PERT IV+TRAS SC, PERT IV+TRAS IV).

| Interwencja | Liczba dni podania leku w cyklu | Koszt podania leków / cykl (14-21 [^] dni) |
|------------------|---------------------------------|---|
| Phesgo + CTH | 1 | 657,07 zł |
| PERT+TRAS SC+CTH | 1 | 657,07 zł |
| PERT+TRAS IV+CTH | 1 | 657,07 zł |

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

Zakładając, że w przypadku produktu Phesgo istnieje możliwość podania ambulatoryjnego u chorych nie stosujących jednocześnie dożylniej chemioterapii (tj. w leczeniu zaawansowanego raka piersi po zakończeniu stosowania docetakselu), w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant z założeniem kosztu 146,02 zł podania Phesgo bez jednoczesnej chemioterapii (oraz 657,07 zł w przypadku jednoczesnej CTH).

3.7.4 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii

Na koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia pertuzumabem i trastuzumabem składają się wizyty monitorujące w programie lekowym oraz ryczałt za diagnostykę w programie. Zgodnie z projektem opisu wnioskowanego programu lekowego (*PL Phesgo 2023*; załącznik 12.4), monitorowanie leczenia pertuzumabem i trastuzumabem poprzez wykonywanie odpowiednich badań diagnostycznych powinno odbywać się nie rzadziej niż co 3 tygodnie. W związku z powyższym założono, że wizyty monitorujące i skierowanie na badania diagnostyczne mogą być zrealizowane w ramach świadczenia związanego z podaniem tychże leków (zob. Rozdział 3.7.3), więc nie było konieczne doliczanie dodatkowych wizyt w ramach kosztu monitorowania stanu pacjentki.

Zakres badań diagnostycznych wykonywanych podczas kwalifikacji oraz w ramach monitorowania leczenia Phesgo jest analogiczny jak dla diagnostyki w ramach istniejącego programu leczenia raka piersi z zastosowaniem pertuzumabu i trastuzumabu w oddzielnych preparatach (*MZ 20/02/2023*). W związku z tym, kwotę rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie, w zależności od zaawansowania choroby, przyjęto na poziomie wyceny aktualnych świadczeń (zał. 1l do *NFZ 31/2023*), odpowiednio:

- 5.08.08.0000014 „Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego HER2+ raka piersi”,

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Tabela 15. Wycena rocznego ryczaftu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi (zał. 1l do NFZ 31/2023).

| Rozpoznanie/leczenie | Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Ryczałt roczny (liczba punktów) | Ryczałt roczny (koszt) * |
|---|-----------------|---|---------------------------------|--------------------------|
| wczesny rak piersi (eBC), leczenie neoadiuwantowe | 5.08.08.0000015 | Diagnostyka w programie leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego HER2+ raka piersi | 3 210,60 | 4 334,31 zł |
| zaawansowany rak piersi (mBC) | 5.08.08.0000014 | Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego HER2+ raka piersi | 3 273,00 | 4 418,55 zł |

*Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych i chemioterapii przyjęto na poziomie 1,35 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022).

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

- ryczałt roczny podczas leczenia zaawansowanego raka piersi jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjentek w programie, co wynika z faktu, że czas leczenia w programie nie jest z góry ograniczony i może przekraczać okres 1 roku. W przeliczeniu na 3-tygodniowy cykl leczenia, koszt ten wynosi 254 zł i był naliczany w okresie pozostawania chorych na terapii (czas całkowity leczenia do wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności wyznaczony na podstawie krzywej czasu leczenia);
- ryczałt za diagnostykę podczas leczenia neoadiuwantowego jest rozliczany jednorazowo (w wysokości ryczaftu rocznego), co wynika z faktu, że leczenie okołoperacyjne w programie nie przekracza jednego roku.

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

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

W związku z objęciem od lipca 2018 r. refundacją biopodobnych odpowiedników TRAS IV, obserwuje się stopniowe zastępowanie przez tańsze odpowiedniki produktów oryginalnych (Herceptin). W analizie założono, że w najbliższych latach zjawisko to będzie kontynuowane, co jest uzasadnione wprowadzaniem kolejnych produktów biopodobnych (i w związku z tym zwiększeniem konkurencji cenowej w przetargach na dostawy leków) oraz premiowaniem przez NFZ stosowania tańszych odpowiedników poprzez wprowadzenia współczynników korygujących dla wybranych świadczeń z zakresu programów lekowych.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

W związku z powyższym, w modelu uwzględniono możliwość zastosowania współczynników korygujących dla świadczeń nielekowych zastosowanych u pacjentek leczonych PERT IV+TRAS IV, w przypadku gdy koszt rozliczonej jednostki trastuzumabu do wlewu dożylnego (TRAS IV) jest niższy niż koszt wskazany w katalogu współczynników korygujących stosowanych w programach lekowych (aktualnie ustalony na poziomie 1,3871 zł/mg). Aktualnie obowiązujące współczynniki korygujące dla TRAS IV, zaczerpnięte z Katalogu współczynników korygujących stosowanych w programach lekowych (zał. 5 do NFZ 31/2023), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Współczynniki korygujące stosowane w programie leczenia raka piersi.

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Wartość współczynnika korygującego | Wycena punktowa świadczenia |
|-----------------|---|------------------------------------|-----------------------------|
| 5.08.07.0000001 | hospitalizacja związana z wykonaniem programu | 2,00 | 973,44 |
| 5.08.07.0000003 | hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu | 2,00 | 973,44 |
| 5.08.07.0000004 | przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | 2,00 | 216,32 |
| 5.08.08.0000014 | Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego HER2+ raka piersi | 1,31 | 4 287,63 |
| 5.08.08.0000015 | Diagnostyka w programie leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego HER2+ raka piersi | 1,41 | 4 526,95 |

Oszacowanie odsetka terapii uprawnionych do zastosowania współczynnika korygującego jest w praktyce trudne, gdyż ceny efektywne TRAS są negocjowane indywidualnie w ramach przetargów na dostawy leków i mogą różnić się dla poszczególnych świadczeniodawców, podczas gdy ceny raportowane przez DGL są średnimi cenami efektywnymi w skali kraju. W związku z tym w analizie podstawowej nie uwzględniono zastosowania współczynników korygujących, co jest uzasadnione również faktem że średnia cena TRAS IV przyjęta w analizie podstawowej jest nieco wyższa od obowiązującego progu kosztowego rozliczenia TRAS IV uprawniającego do zastosowania współczynnika korygującego (1,48 zł vs 1,39 zł). W ramach scenariusza AW testowano wariant z zastosowaniem współczynnika korygującego u 26% pacjentek w ramieniu PERT IV+TRAS IV. Odsetek ten wyznaczono przy założeniu rozkładu normalnego ceny trastuzumabu ze średnią 1,48 zł i współczynnikiem zmienności CV = 10%.

3.7.6 Zestawienie zbiorcze kosztów cyklu leczenia

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

Phesgo®

(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Tabela 17. Zestawienie kosztów cyklu terapii neoadiuwantowej eBC oraz leczenia mBC.

| Kategoria kosztu | Cykl leczenia | Koszt / cykl |
|------------------------------------|---------------|------------------------------|
| leczenie neoadiuwantowe eBC | | |
| Phesgo | Cykl 1 | [redacted] |
| | Cykle 2+ | [redacted] |
| Pertuzumab | Cykl 1 | [redacted] |
| | Cykle 2+ | [redacted] |
| Trastuzumab SC | Każdy | [redacted] |
| Trastuzumab IV | Cykl 1 | [redacted] |
| | Cykle 2+ | [redacted] |
| CTH | łącznie | [redacted] |
| Podanie leków w programie | Każdy | 657 zł |
| Diagnostyka w programie | łącznie | 4 334 zł (koszt jednorazowy) |
| leczenie 1. linii mBC | | |
| Phesgo | Cykl 1 | [redacted] |
| | Cykle 2-21 | [redacted] |
| | Cykle 22+ | [redacted] |
| Pertuzumab | Cykl 1 | [redacted] |
| | Cykle 2-21 | [redacted] |
| | Cykle 22+ | [redacted] |
| Trastuzumab SC | Cykle 1-21 | [redacted] |
| | Cykle 22+ | [redacted] |
| Trastuzumab IV | Cykl 1 | [redacted] |
| | Cykle 2+ | [redacted] |
| CTH | Każdy (1-6) | [redacted] |
| Podanie leków w programie | Każdy | 657 zł |
| Diagnostyka w programie | Każdy | 254 zł |

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

4.1 Analiza podstawowa

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

Tabela 18. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.

| Parametr | Wartość | Źródło/założenie |
|---|---|---|
| Parametry ogólne | | |
| Perspektywa analizy | perspektywa płatnika publicznego | AOTMiT 2016 |
| Horyzont czasowy | <ul style="list-style-type: none"> ▪ eBC: czas trwania leczenia neoadiuwantowego (4 cykle 3-tyg.) ▪ mBC: dożywni (20 lat) | założenie własne, zgodne z AOTMiT 2016 |
| Długość cyklu leczenia | 3 tygodnie (21 dni) | zgodnie z ChPL Phesgo, ChPL Herceptin, ChPL Perjeta, RCT FeDeriCa |
| Roczna stopa dyskonta dla kosztów | <ul style="list-style-type: none"> ▪ eBC: bez dyskontowania ▪ mBC: 5% | AOTMiT 2016 |
| Charakterystyka wyjściowa populacji | | |
| Średnia masa ciała | [redacted] | <ul style="list-style-type: none"> ▪ eBC: RCT NeoSphere i APHINITY ▪ mBC: RCT CLEOPATRA |
| Średnia powierzchnia ciała (BSA) | [redacted] | <ul style="list-style-type: none"> ▪ eBC: RCT NeoSphere i APHINITY ▪ mBC: RCT CLEOPATRA |
| Koszty i zużyte zasoby | | |
| Phesgo (1 fiol. 1200 mg/600 mg) | [redacted] | Zgodnie z RSS proponowanym przez Wnioskodawcę |
| Phesgo (1 fiol. 600 mg/600 mg) | [redacted] | Zgodnie z RSS proponowanym przez Wnioskodawcę |
| Pertuzumab IV (1 fiol. 420 mg) | [redacted] | zgodnie z obowiązującym RSS |
| Trastuzumab SC (1 fiol. 600 mg) | [redacted] | zgodnie z obowiązującym RSS / MZ 20/02/2023 |
| Trastuzumab IV (1 mg) | 1,4849 zł | zgodnie z DGL 29/03/2023 |
| Doksorubicyna (1 mg) | 0,6152 zł | zgodnie z DGL 29/03/2023 |
| Cyklofosfamid (1 mg) | 0,0577 zł | przetargi publiczne (https://platformazakupowa.pl/) |
| Paklitaksel (1 mg) | 0,3330 zł | zgodnie z DGL 29/03/2023 |
| Docetaksel (1 mg) | 0,7921 zł | zgodnie z DGL 29/03/2023 |
| Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (koszty podania leku w programie lekowym) | 486,72 pkt (657,07 zł*) | Zał. 1k do NFZ 31/2023 |

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

| Parametr | Wartość | Źródło/założenie |
|---|---|--|
| Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | 108,16 pkt (146,02 zł*) | Zał. 1k do NFZ 31/2023 |
| Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego HER2+ raka piersi | 3 273,00 pkt / rok (4 418,55 zł*) | Zał. 1l do NFZ 31/2023 |
| Diagnostyka w programie leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego HER2+ raka piersi | 3 210,60 pkt / rok (4 334,31 zł*) | Zał. 1l do NFZ 31/2023 |
| Czas leczenia PERT+TRAS | <ul style="list-style-type: none"> ▪ eBC: 4 cykle ▪ mBC: zgodnie z krzywą TTOT (zob. Wykres 1, Tabela 42) | Badania kliniczne (<i>FeDeriCa</i> , <i>CLEOPATRA</i>) |
| Dawkowanie leków | Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 12) | Zgodnie z ChPL i programem lekowym |

4.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości (jednokierunkowej AW oraz analizy scenariuszy) testowano warianty zamieszczone w poniższej tabeli. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (*MZ 08/01/2021*), w tabeli poniżej przedstawiono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej.

Tabela 19. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.

| Lp. | Parametr | Wartość / założenie w analizie podstawowej | Wartość / założenie w analizie wrażliwości | Źródło oszacowania zmienności |
|-----|---|--|--|--|
| 1 | dyskontowanie kosztów (dot. leczenia chorych z mBC) | tak (5%) | nie (0%) | AOTMiT 2016 |
| 2 | liczba cykli leczenia (mBC) | wg krzywej czasu leczenia | | |
| 3 | liczba cykli leczenia neoadiuwantowego (min.) | 4 | 3 | Minimalna liczba cykli zgodnie z ChPL |
| 4 | liczba cykli leczenia neoadiuwantowego (max.) | 4 | 6 | Maksymalna liczba cykli zgodnie z ChPL |
| 5 | cena mg trastuzumabu IV | 1,56 zł | 1,30 zł | Założenie własne |
| 6 | cena mg trastuzumabu IV | 1,56 zł | 1,00 zł | Założenie własne |
| 7 | uwzględnienie współczynników korygujących | nie | tak | NFZ 31/2023 |
| 8 | ambulatoryjne podanie Phesgo w cyklach bez jednoczesnej CTH | nie | tak | Założenie własne, uzasadnione podaniem podskórnym Phesgo |
| 9 | horyzont czasowy (mBC) | Dożywni (20 lat) | Pośredni (3 lata) | Zgodnie ze średnim czasem trwania leczenia |
| 10 | horyzont czasowy (mBC) | Dożywni (20 lat) | Pośredni (10 lat) | Założenie własne |
| 11 | masa ciała pacjentek (min.) | | eBC i mBC: 64,51 kg | Założenie własne na podstawie <i>Hojan 2013</i> |
| 12 | masa ciała pacjentek (max.) | | eBC i mBC: 72,95 kg | Założenie własne na podstawie <i>Demuth 2018</i> |

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

| Lp. | Parametr | Wartość / założenie w analizie podstawowej | Wartość / założenie w analizie wrażliwości | Źródło oszacowania zmienności |
|-----|--|---|---|--|
| 13 | Wzrost udziału TRAS IV (trend logarytmiczny) | Wagi komparatorów w analizie zbiorczej: PERT IV+TRAS SC (neoadj.) = 52% PERT IV+TRAS IV (neoadj.) = 20% PERT IV+TRAS SC (mBC) = 15% PERT IV+TRAS IV (mBC) = 13% | Wagi komparatorów w analizie zbiorczej: PERT IV+TRAS SC (neoadj.) = 38% PERT IV+TRAS IV (neoadj.) = 34% PERT IV+TRAS SC (mBC) = 14% PERT IV+TRAS IV (mBC) = 13% | Udział TRAS IV (tj. wagi przypisane schematowi PERT IV+TRAS IV) w leczeniu neoadj. oraz w pierwszej linii mBC na poziomie prognozowanym w oparciu o dane NFZ (trend logarytmiczny) dla ogólnej populacji raka piersi w 4 roku po zakładanej dacie objęcia refundacją produktu Phesgo (48%) |
| 14 | Wzrost udziału TRAS IV (trend liniowy) | Wagi komparatorów w analizie zbiorczej: PERT IV+TRAS SC (neoadj.) = 52% PERT IV+TRAS IV (neoadj.) = 20% PERT IV+TRAS SC (mBC) = 15% PERT IV+TRAS IV (mBC) = 13% | Wagi komparatorów w analizie zbiorczej: PERT IV+TRAS SC (neoadj.) = 25% PERT IV+TRAS IV (neoadj.) = 48% PERT IV+TRAS SC (mBC) = 9% PERT IV+TRAS IV (mBC) = 18% | Udział TRAS IV (tj. wagi przypisane schematowi PERT IV+TRAS IV) w leczeniu neoadj. oraz w pierwszej linii mBC na poziomie prognozowanym w oparciu o dane NFZ (trend liniowy) dla ogólnej populacji raka piersi w 4 roku po zakładanej dacie objęcia refundacją produktu Phesgo (66%) |

5 Walidacja modelu

5.1.1 Walidacja wewnętrzna

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

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

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

5.1.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania leczenia skojarzonego pertuzumabu i trastuzumabu we wstrzyknięciu podskórnym w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi (wyniki w Rozdziale 12.2).

5.1.3 Walidacja zewnętrzna

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

6 Wyniki analizy podstawowej

6.1 Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

6.1.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

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

Tabela 20. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

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

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

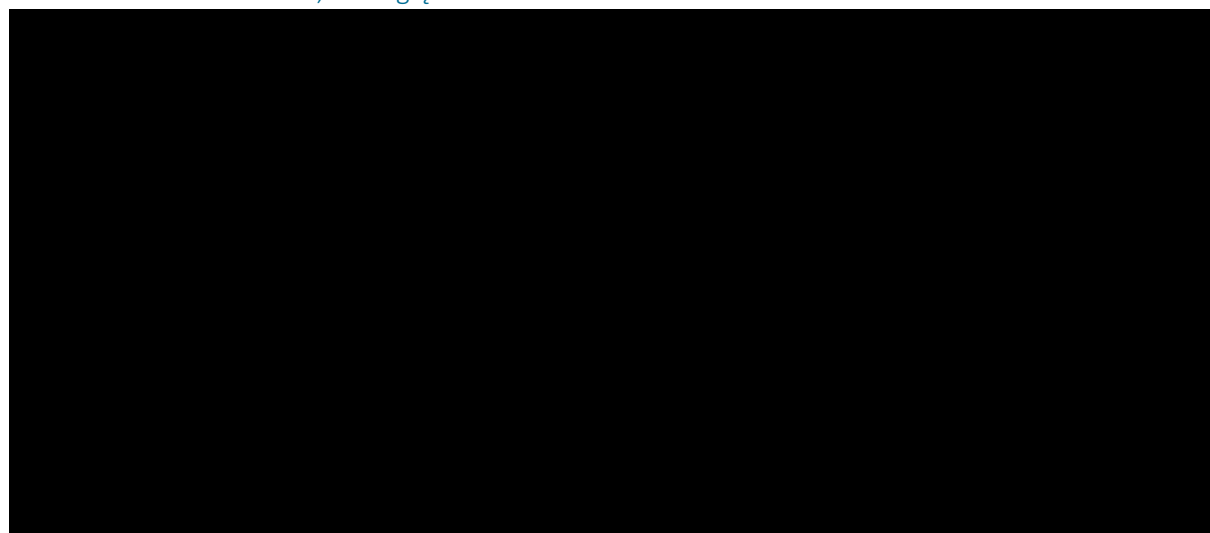
Tabela 21. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, analiza zbiorcza dla łącznej populacji docelowej (oba wskazania), z uwzględnieniem RSS.

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

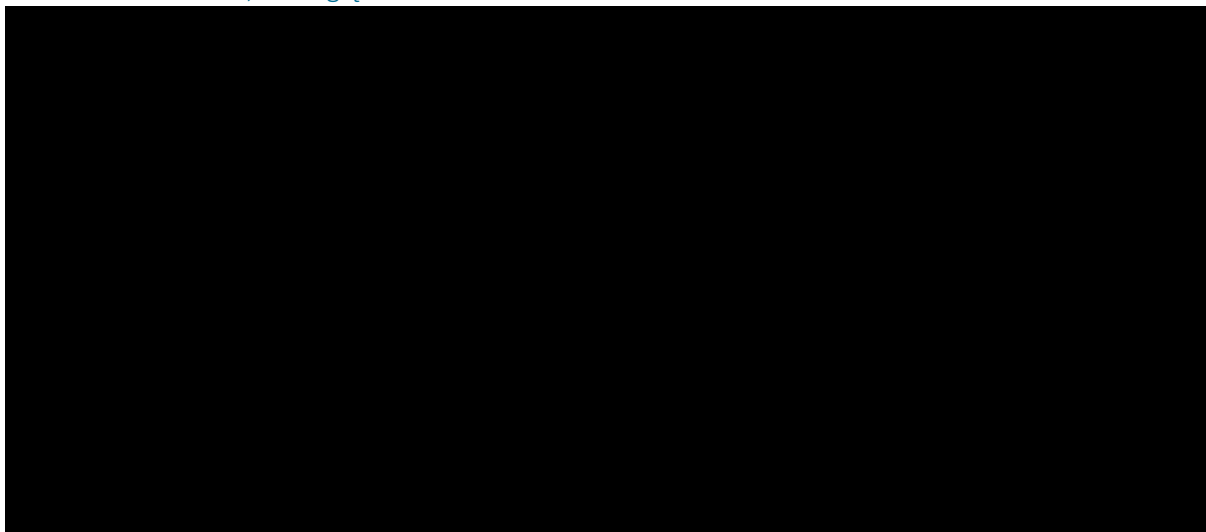
W analizie zbiorczej dla obu wskazań i komparatorów (szczegóły metodyki obliczeń przedstawiono w Rozdziale 3.1), średni całkowity koszt leczenia HER2-dodatniego raka piersi oszacowano na [REDACTED] zł (Phesgo) oraz [REDACTED] (komparator: PERT IV+TRAS SC/IV) w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę. Koszt leczenia produktem Phesgo jest [REDACTED] w porównaniu do komparatora (PERT IV+TRAS SC/IV).

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

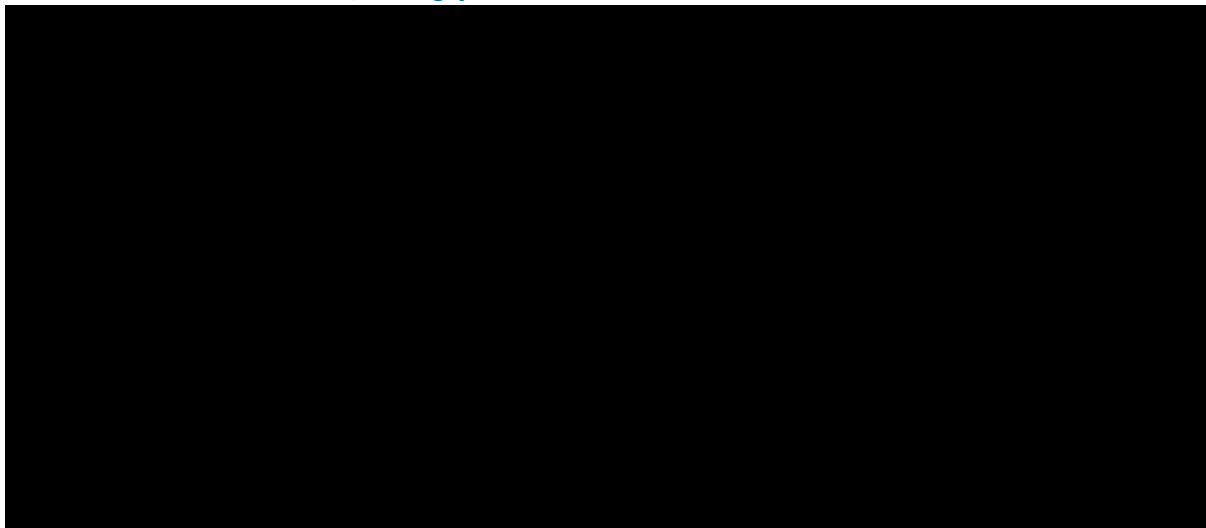
Wykres 2. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie neoadiuwantowe eBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; z uwzględnieniem RSS.



Wykres 3. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie 1. linii mBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; z uwzględnieniem RSS.



Wykres 4. Analiza minimalizacji kosztów, analiza zbiorcza dla obu wskazań i komparatorów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; z uwzględnieniem RSS.



W ocenie całościowej, tj. w łącznej populacji pacjentek z rakiem piersi, zastosowanie leku Phesgo przyniesie oszczędności względem obecnie stosowanych schematów leczenia odrębnymi produktami zawierającymi pertuzumab i trastuzumab.

Szczegółową strukturę kosztów w podziale na wskazania oraz schematy leczenia przedstawia Tabela 22.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

6.1.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

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

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

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

W wariantcie bez uwzględnienia RSS dla wskazania leczenia neoadiuwantowego wczesnego raka piersi, koszt leczenia produktem Phesgo jest ██████████ w porównaniu do schematu PERT IV+TRAS SC oraz ██████████ względem schematu PERT IV+TRAS IV.

W wariantcie bez uwzględnienia RSS dla wskazania leczenia zaawansowanego raka piersi, koszt leczenia produktem Phesgo jest ██████████ w porównaniu do schematu PERT IV+TRAS SC oraz ██████████ względem schematu PERT IV+TRAS IV.

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

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

W analizie zbiorczej dla obu wskazań i komparatorów (szczegóły metodyki obliczeń przedstawiono w Rozdziale 3.1), średni całkowity koszt leczenia oszacowano na ██████████ w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę. Koszt leczenia produktem Phesgo jest ██████████ w porównaniu do komparatora (PERT IV+TRAS SC/IV).

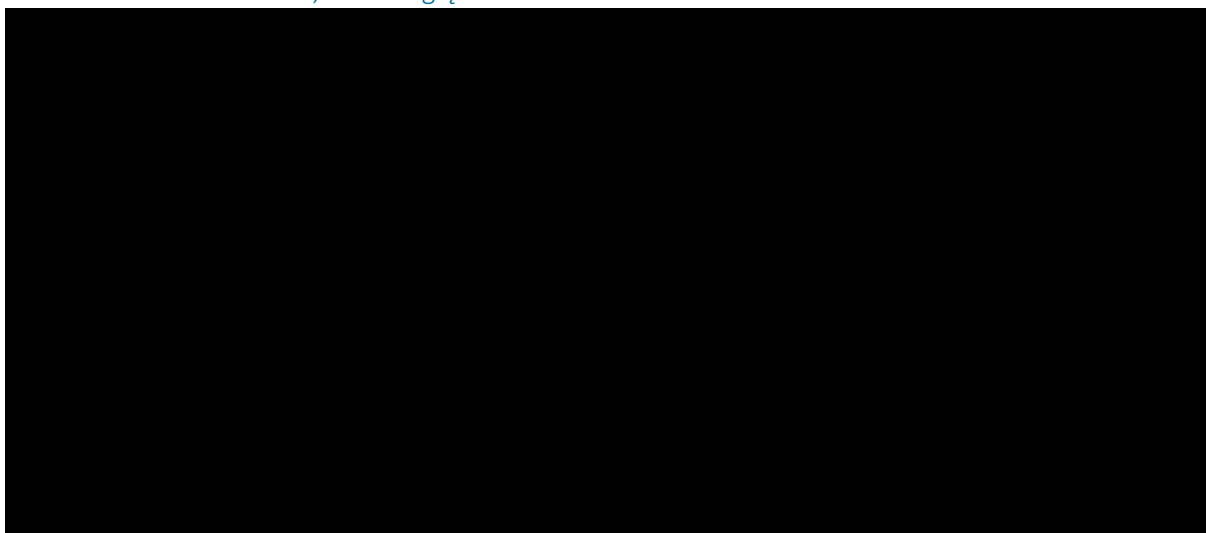
Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

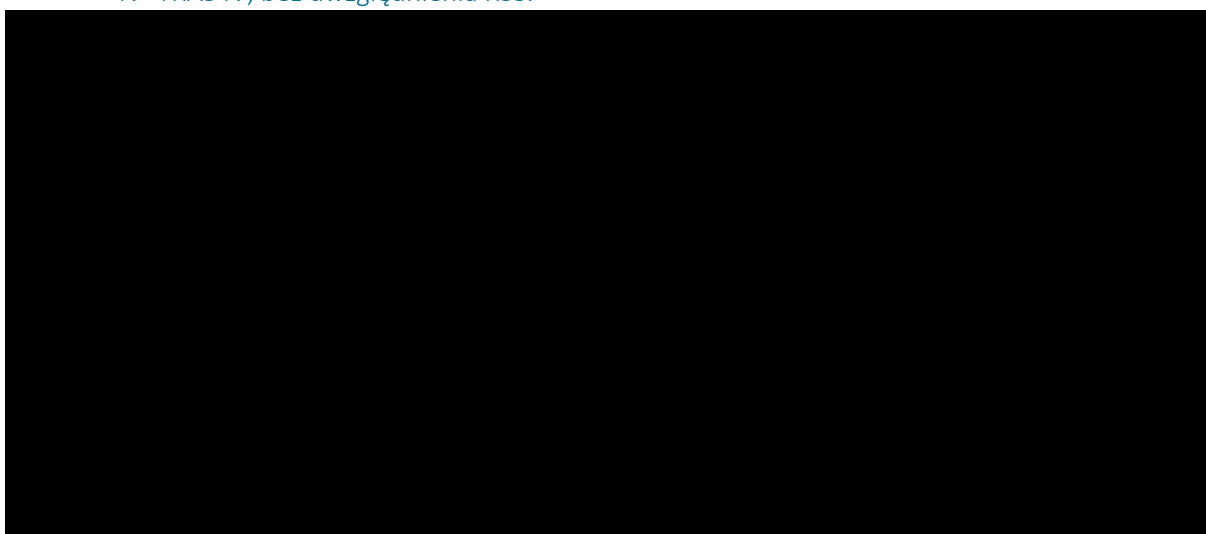
Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego,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

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

Wykres 5. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie neoadiuwantowe eBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; bez uwzględnienia RSS.



Wykres 6. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie 1. linii mBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; bez uwzględnienia RSS.



(zob. Rozdział 7).

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

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

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

6.2 Wyniki analizy progowej

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

Ceny progowe wyznaczono przy założeniu

W oszacowaniach cen progowych dla wskazania mBC z uwzględnieniem RSS założono

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Wyniki analizy progowej ceny produktów leczniczych Phesgo 1200 mg/600 mg i Phesgo 600 mg/600 mg netto oraz brutto przedstawiono w tabelach poniżej, w wariantach bez uwzględnienia RSS (Tabela 28) oraz z uwzględnieniem RSS (Tabela 29).

Tabela 28. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Phesgo; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

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

Tabela 29. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Phesgo; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

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

Dodatkowo przeprowadzono analizę zbiorczą dla obu wskaźników i komparatorów – wyniki zamieszczono w kolejnej tabeli (Tabela 30).

Tabela 30. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Phesgo; analiza podstawowa, z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS.

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

7 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości wykonano w celu identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu ich wartości na wyniki końcowe analizy podstawowej. Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego Phesgo. Testowane parametry w ramach analizy deterministycznej przedstawiono w Rozdziale 4.2.

7.1 Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

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

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV (chore z eBC lub mBC); z uwzględnieniem RSS.

| Scenariusz | Koszt terapii 1 pacjentki [zł] | | | | Różnica kosztów [zł] | | Cena progowa netto Phesgo [zł] | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| | Phesgo (PERT +TRAS SC) | w tym koszt Phesgo | PERT IV+TRAS SC | PERT IV+TRAS IV | Phesgo vs PERT IV+TRAS SC | Phesgo vs PERT IV+TRAS IV | 1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC) | 600/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC) | 1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV) | 600/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV) |
| leczenie neoadiuwantowe eBC | | | | | | | | | | |
| podstawowy | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Min. liczba cyklu leczenia (3) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Max. liczba cyklu leczenia (6) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Cena TRAS IV = 1,30 zł/mg | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Cena TRAS IV = 1,00 zł/mg | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Uwzgl. wsp. korygujących | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Masa ciała (min.) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Masa ciała (max) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| leczenie pierwszej linii mBC | | | | | | | | | | |
| podstawowy | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Bez dyskontowania | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Stała liczba cykli leczenia (50) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

| Scenariusz | Koszt terapii 1 pacjentki [zł] | | | | Różnica kosztów [zł] | | Cena progowa netto Phesgo [zł] | | | |
|--|--------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| | Phesgo (PERT +TRAS SC) | w tym koszt Phesgo | PERT IV+TRAS SC | PERT IV+TRAS IV | Phesgo vs PERT IV+TRAS SC | Phesgo vs PERT IV+TRAS IV | 1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC) | 600/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC) | 1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV) | 600/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV) |
| Cena TRAS IV = 1,30 zł/mg | | | | | | | | | | |
| Cena TRAS IV = 1,00 zł/mg | | | | | | | | | | |
| Uwzgl. wsp. korygujących | | | | | | | | | | |
| ambulatoryjne podanie Phesgo w cyklach bez CTH | | | | | | | | | | |
| Horyzont 3 lata | | | | | | | | | | |
| Horyzont 10 lat | | | | | | | | | | |
| Masa ciała (min.) | | | | | | | | | | |
| Masa ciała (max) | | | | | | | | | | |

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej –

:

- w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi,
- w leczeniu zaawansowanego raka piersi.

Wyniki analizy wrażliwości względem ważonego komparatora i wskazania przedstawia Tabela 32.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV (łącna populacja eBC i mBC); z uwzględnieniem RSS.

| Scenariusz | Koszt terapii 1 pacjentki [zł] | | | Różnica kosztów [zł] | Cena progowa netto Phesgo [zł] | |
|---|--------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------|------------|
| | Phesgo (PERT +TRAS SC) | w tym koszt Phesgo | PERT IV+TRAS SC/IV | Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV | 1200/600 mg | 600/600 mg |
| podstawowy | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Min. liczba cyklu leczenia neoadiuwantowego (3) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Max. liczba cyklu leczenia neoadiuwantowego (6) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Cena TRAS IV = 1,30 zł/mg | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Cena TRAS IV = 1,00 zł/mg | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Uwzgl. wsp. korygujących | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Masa ciała (min.) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Masa ciała (max) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Bez dyskontowania (mBC) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Stała liczba cykli leczenia mBC (50) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ambulatoryjne podanie Phesgo w cyklach bez CTH | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Horyzont 3 lata (mBC) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Horyzont 10 lat (mBC) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Wzrost udziału TRAS IV (trend logarytmiczny) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Wzrost udziału TRAS IV (trend liniowy) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |

W każdym wariantcie AW względem ważonego komparatora i wskazania, leczenie z zastosowaniem Phesgo pozostawało najtańszą opcją leczenia: zakres oszczędności wynosił od ████████ na jedną pacjentkę.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

7.2 Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

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

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV (chore z eBC lub mBC); bez uwzględnienia RSS.

| Scenariusz | Koszt terapii 1 pacjentki [zł] | | | | Różnica kosztów [zł] | | Cena progowa netto Phesgo [zł] | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|------------------------------|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|
| | Phesgo (PERT/TRAS FDC) | w tym koszt Phesgo | PERT IV+TRAS SC | PERT IV+TRAS IV | Phesgo vs PERT IV+TRAS SC | Phesgo vs PERT IV+TRAS IV | 1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC) | 600/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC) | 1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV) | 600/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV) |
| leczenie neoadiuwantowe eBC | | | | | | | | | | |
| Podstawowy | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Min. liczba cyklu leczenia (3) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Max. liczba cyklu leczenia (6) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Cena TRAS IV = 1,30 zł/mg | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Cena TRAS IV = 1,00 zł/mg | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Uwzgl. wsp. korygujących | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Masa ciała (min.) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Masa ciała (max) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| leczenie pierwszej linii mBC | | | | | | | | | | |
| Podstawowy | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Bez dyskontowania | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Stała liczba cykli leczenia (50) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

| Scenariusz | Koszt terapii 1 pacjentki [zł] | | | | Różnica kosztów [zł] | | Cena progowa netto Phesgo [zł] | | | |
|--|--------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| | Phesgo (PERT/TRAS FDC) | w tym koszt Phesgo | PERT IV+TRAS SC | PERT IV+TRAS IV | Phesgo vs PERT IV+TRAS SC | Phesgo vs PERT IV+TRAS IV | 1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC) | 600/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC) | 1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV) | 600/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV) |
| Cena TRAS IV = 1,30 zł/mg | | | | | | | | | | |
| Cena TRAS IV = 1,00 zł/mg | | | | | | | | | | |
| Uwzgl. wsp. korygujących | | | | | | | | | | |
| ambulatoryjne podanie Phesgo w cyklach bez CTH | | | | | | | | | | |
| Horyzont 3 lata | | | | | | | | | | |
| Horyzont 10 lat | | | | | | | | | | |
| Masa ciała (min.) | | | | | | | | | | |
| Masa ciała (max) | | | | | | | | | | |

Wyniki analizy wrażliwości względem ważonego komparatora i wskazania przedstawia Tabela 34.

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV (łącna populacja eBC i mBC); bez uwzględnienia RSS.

| Scenariusz | Koszt terapii 1 pacjentki [zł] | | | Różnica kosztów [zł] | Cena progowa netto Phesgo [zł] | |
|---|--------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------|------------|
| | Phesgo (PERT +TRAS SC) | w tym koszt Phesgo | PERT IV+TRAS SC/IV | Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV | 1200/600 mg | 600/600 mg |
| podstawowy | | | | | | |
| Min. liczba cyklu leczenia neoadiuwantowego (3) | | | | | | |
| Max. liczba cyklu leczenia neoadiuwantowego (6) | | | | | | |
| Cena TRAS IV = 1,30 zł/mg | | | | | | |
| Cena TRAS IV = 1,00 zł/mg | | | | | | |

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

| Scenariusz | Koszt terapii 1 pacjentki [zł] | | | Różnica kosztów [zł] Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV | Cena progowa netto Phesgo [zł] | |
|--|--------------------------------|-----------------------|--------------------|---|--------------------------------|------------|
| | Phesgo (PERT +TRAS SC) | w tym koszt Phesgo | PERT IV+TRAS SC/IV | | 1200/600 mg | 600/600 mg |
| Uwzgl. wsp. korygujących | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Masa ciała (min.) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Masa ciała (max) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Bez dyskontowania (mBC) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Stała liczba cykli leczenia mBC (50) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ambulatoryjne podanie Phesgo w cyklach bez CTH | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Horyzont 3 lata (mBC) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Horyzont 10 lat (mBC) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Wzrost udziału TRAS IV (trend logarytmiczny) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Wzrost udziału TRAS IV (trend liniowy) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w każdym wariancie AW leczenie z zastosowaniem Phesgo pozostawało najbardziej kosztowną opcją leczenia w obu rozważanych wskazaniach (leczenie neoadiuwantowe, leczenie zaawansowanego raka piersi oraz zestawienie obu wskazań).

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

W odniesieniu do wnioskowanej interwencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 08/01/2021); zob. Tabela 35.

Tabela 35. Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy.

| Koszt | leczenie neoadiuwantowe eBC | | leczenie pierwszej linii mBC | | łączna populacja (oba wskazania) ** | |
|---|-----------------------------|------------|------------------------------|-----------|-------------------------------------|-----------|
| | z RSS | bez RSS | z RSS | bez RSS | z RSS | bez RSS |
| Koszt stosowania wnioskowanej technologii (Phesgo) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| w tym koszt leku: | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Koszt stosowania technologii opcjonalnej: PERT IV+TRAS SC | ██████ | | ██████ | | ██████ | |
| Koszt stosowania technologii opcjonalnej: PERT IV+TRAS IV | ██████ | | ██████ | | ██████ | |
| Wynik zdrowotny technologii opcjonalnej: PERT IV+TRAS SC * | | 11,59 QALY | | 4,05 QALY | | 9,51 QALY |
| Wynik zdrowotny technologii opcjonalnej: PERT IV+TRAS IV * | | 11,59 QALY | | 4,05 QALY | | 9,51 QALY |
| Współczynnik CUR dla technologii opcjonalnej: PERT IV+TRAS SC | ██████ | | ██████ | | ██████ | |
| Współczynnik CUR dla technologii opcjonalnej: PERT IV+TRAS IV | ██████ | | ██████ | | ██████ | |
| Koszt stosowania technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania *** | ██████ | | ██████ | | ██████ | |
| Cena zbytu netto (CZN) Phesgo, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania | | | | | | |
| Phesgo 1200/600 mg | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Phesgo 600/600 mg | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Urzędowa cena zbytu (UCZ) Phesgo, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania | | | | | | |
| Phesgo 1200/600 mg | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Phesgo 600/600 mg | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |

* wyniki zdrowotne PERT+TRAS zaczerpnięto z wcześniejszych analiz ocenianych przez AOTMiT w ww. wskazaniach (*Perjeta AE 2015* dla wskazania mBC – średnia liczba QALY w ramieniu PERT+TRAS = 4,045 oraz *Perjeta AE 2017* dla wskazania neoadj. – średnia liczba QALY w ramieniu PERT+TRAS = 11,590)

** wagi dla populacji neoadj. eBC (72%) i mBC (28%) przyjęto w oparciu o prognozowaną liczebność populacji objętej leczeniem Phesgo w czteroletnim horyzoncie AWB; szczegóły w zakładce 'wagi_do_zbiorczego_CMA' załączonego arkusza kalkulacyjnego

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

*** technologią opcjonalną o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (niższy koszt niż PERT IV+TRAS IV przy jednakowym efekcie zdrowotnym) była strategia PERT IV+TRAS IV (zarówno we wskazaniu leczenia neoadiuwantowego wczesnego raka piersi jak i leczenia zaawansowanego raka piersi)

Ze względu na przyjętą technikę analityczną, obliczone ceny progowe dla oddzielnych wskazań są równe wyznaczonym w analizie podstawowej CMA (zob. Rozdział 6.2).

9 Dyskusja

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

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

Wymienione powyżej terapie ujęte są w ramach wspólnego programu lekowego: „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)” (MZ 20/02/2023). Obecnie w ramach programu leczenia raka piersi refundowane są - jako oddzielne produkty lecznicze - zarówno pertuzumab jak i trastuzumab (w postaci do stosowania podskórnego). Od 1 marca 2023 roku trastuzumab w postaci dożylniej refundowany jest w ramach katalogu chemioterapii (MZ 20/02/2023).

W związku z brakiem wykazania istotnych różnic w efektywności klinicznej między ocenianą interwencją a komparatorami (AKL Phesgo 2023), w analizie przyjęto technikę minimalizacji kosztów.

W ramach analizy kosztów uwzględniono koszty nabycia leków biologicznych i chemioterapii, a także koszty diagnostyki i podania leków w ramach programu. Nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych ze względu na brak istotnych różnic w częstości występowania AEs raportowanych u pacjentek

otrzymujących ocenianą interwencję w porównaniu do częstości występowania AEs odnotowanych u chorych otrzymujących leczenie ocenianymi komparatorami.

Ponadto, w związku z obserwowanym w ostatnich kilku latach – wskutek wprowadzenia produktów biopodobnych – obniżeniem średniej ceny dożylnego trastuzumabu IV, w analizie uwzględniono kilka scenariuszy cenowych TRAS IV – podstawowy, oparty na najbardziej aktualnych danych NFZ z grudnia 2022 r. oraz dwa skrajnie konserwatywne warianty zakładające dalszą redukcję ceny biopodobnego trastuzumabu do poziomu 1-1,3 zł/mg.

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

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Warto wspomnieć, że lek Phesgo był już przedmiotem oceny przez AOTMiT w 2021 roku (AOTMiT 142/2021). Przedłożona wówczas analiza ekonomiczna opierała się na założeniach bardzo zbliżonych do przyjętych w niniejszej analizie, a z oceny Analityków Agencji wynikało, że zostały one przez nich zaakceptowane jako wiarygodne (patrz: Rozdział 5.3 AWA dla leku Phesgo, AOTMiT 142/2021). Jednocześnie, prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania leku Phesgo ze środków publicznych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych, a także dodatkowe

przeszukiwanie na portalach internetowych zagranicznych agencji HTA (Rozdział 12.2). W ramach przeprowadzonego przeszukiwania odnaleziono dwa badania spełniające przyjęte kryteria – analizę kosztów-użyteczności zastosowania produktu Phesgo w leczeniu okołoperacyjnym wczesnego HER-2 dodatniego raka piersi w Stanach Zjednoczonych (*Sussell 2022*) oraz analizę minimalizacji kosztów nielekových związanych z leczeniem okołoperacyjnym z zastosowaniem Phesgo lub pertuzumabem i trastuzumabem w oddzielnych preparatach w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych (*Manevy 2021*). Nie odnaleziono natomiast badań ekonomicznych dla produktu Phesgo w leczeniu zaawansowanego raka piersi. W odróżnieniu od niniejszej analizy, w obu badaniach dotyczących wczesnego raka piersi ocenianą interwencję stosowano także w leczeniu pooperacyjnym (w badaniu *Sussell 2022* – w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej po zabiegu chirurgicznym, w badaniu *Manevy 2021* – u wszystkich pacjentek). Przy założonym progu WTP na poziomie 100 tys. \$/QALY, strategia z zastosowaniem produktu Phesgo była efektywna kosztowo względem każdej z 6 alternatywnych strategii leczenia pooperacyjnego obejmujących zastosowanie PERT+TRAS IV w oddzielnych preparatach lub TRAS w monoterapii (*Sussell 2022*). W analizie *Manevy 2021* oceniano wyłącznie koszty nielekowe związane z leczeniem okołoperacyjnym i wykazano, że zastosowanie preparatu złożonego podawanego podskórnie zamiast standardowej terapii dożylniej PERT+TRAS pozwoli zredukować koszty z perspektywy społecznej o ponad 70%. Wyniki odnalezionych badań ekonomicznych trudno jednak odnieść do niniejszej analizy, gdyż jak wspomniano, produkt Phesgo w ww. badaniach stosowano przez cały roczny okres leczenia okołoperacyjnego (w niniejszym modelu nie rozważano natomiast leczenia adiuwantowego), ponadto w badaniu *Sussell 2022* przyjęto technikę kosztów użyteczności w dożywnym horyzoncie, a w badaniu *Manevy 2021* przyjęto szerszą perspektywę społeczną i pominięto koszty leczenia biologicznego skupiając się na – nieuwzględnionych w niniejszej analizie – potencjalnych oszczędnościach poza-lekowych wynikających z krótszego podania leku i obserwacji po podaniu leku Phesgo zamiast leczenia dożylnego.

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 10.

10 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy przedstawiono w punktach poniżej:

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED];
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

11 Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Phesgo jest [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

Zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

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

Warto podkreślić, że aktualnie zarówno w terapii przedoperacyjnej jak i leczeniu 1. linii mBC, pertuzumab podawany jest jedynie w infuzji dożyłnej, trwającej 60 minut w dawce nasycającej i 30-60 minut w dawce podtrzymującej. Wprowadzenie leczenia produktem Phesgo, podawanego we wstrzyknięciu podskórnym w ciągu 8 minut w dawce nasycającej oraz 5 minut w dawce podtrzymującej, znacznie skróciłoby czas, który pacjentka musi poświęcić na otrzymanie kolejnej dawki leczenia. Warto również zwrócić uwagę, że zalecany czas obserwacji chorych po podaniu produktu leczniczego Phesgo pod kątem reakcji związanych ze wstrzyknięciem wynosi 30 min po zakończeniu podawania dawki nasycającej oraz 15 minut po zakończeniu podawania dawki podtrzymującej. Po podaniu produktu leczniczego Perjeta w schemacie PERT IV+TRAS SC lub PERT IV+TRAS IV, zalecana jest obserwacja pacjentki przez 30-60 minut po zakończeniu każdej infuzji pertuzumabu (okres obserwacji powinien być zakończony przed każdą następującą infuzją trastuzumabu). Następnie po podaniu trastuzumabu IV konieczna jest obserwacja chorej przez co najmniej 6 godzin po zakończeniu podawania dawki nasycającej oraz przez 2 godziny po zakończeniu podawania dawki podtrzymującej. Podsumowując, w przypadku zastąpienia dotychczas stosowanych terapii produktem leczniczym Phesgo, czas wymagany na obserwację chorej po podaniu terapii ulega znacznemu skróceniu, co wpływa na komfort pacjentki i poprawia organizację pracy zespołu medycznego.

12 Załączniki

12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

| Autorzy | Udział w opracowaniu raportu |
|------------|---|
| [REDAKTOR] | redakcja naukowa, bieżące konsultacje, ocena jakości i ostateczna weryfikacja adaptacji raportu |
| [AUTOR] | przygotowanie modelu obliczeniowego, opis metodyki, obliczenia, opis wyników, dyskusja |
| [AUTOR] | opis metodyki, opis wyników, dyskusja, korekta i formatowanie tekstu |
| [AUTOR] | ocena jakości raportu, weryfikacja adaptacji raportu |

12.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

12.2.1 Metodyka

12.2.1.1 Cel

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

12.2.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 21 marca 2023 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Embase, PubMed, Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Tabela 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi lub leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi – *PubMed*.

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Wyniki |
|-----|--|-----------|
| #1 | trastuzumab | 14 098 |
| #2 | pertuzumab | 1 602 |
| #3 | #1 AND #2 | 1 383 |
| #4 | "fixed dose" | 9 772 |
| #5 | hyaluronidase | 12 646 |
| #6 | #4 OR #5 | 22 404 |
| #7 | #3 AND #6 | 18 |
| #8 | "phesgo" | 7 |
| #9 | #7 OR #8 | 20 |
| #10 | cost-effectiveness OR pharmaco-economic OR cost utility OR CUA OR costs OR cost analysis OR economic | 1 446 362 |
| #11 | #9 AND #10 | 4 |

Tabela 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi lub leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi – *Embase*.

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Wyniki |
|-----|--|---------|
| #1 | trastuzumab | 48 151 |
| #2 | pertuzumab | 7 317 |
| #3 | #1 AND #2 | 6 692 |
| #4 | 'fixed dose' | 15 937 |
| #5 | hyaluronidase | 12 343 |
| #6 | #4 OR #5 | 28 242 |
| #7 | #3 AND #6 | 98 |
| #8 | 'phesgo' | 21 |
| #9 | #7 OR #8 | 99 |
| #10 | 'cost-effectiveness' OR pharmaco-economic OR 'cost utility' OR CUA OR costs OR 'cost analysis' OR economic | 738 598 |
| #11 | #9 AND #10 | 12 |

Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi lub leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi – *Cochrane Library*.

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Wyniki |
|----|----------------------|--------|
| #1 | trastuzumab | 3 363 |
| #2 | pertuzumab | 776 |

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Wyniki |
|-----|--|--------|
| #3 | #1 AND #2 | 703 |
| #4 | 'fixed dose' | 16 972 |
| #5 | hyaluronidase | 827 |
| #6 | #4 OR #5 | 17 765 |
| #7 | #3 AND #6 | 40 |
| #8 | 'phesgo' | 4 |
| #9 | #7 OR #8 | 40 |
| #10 | cost-effectiveness OR pharmaco-economic OR cost utility OR CUA OR costs OR cost analysis OR economic | 76 441 |
| #11 | #9 AND #10 | 4 |

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 20 publikacji, które zostały podane analizie.

12.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono kryteria włączenia oraz wykluczenia analizowanych publikacji.

Tabela 39. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

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

12.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

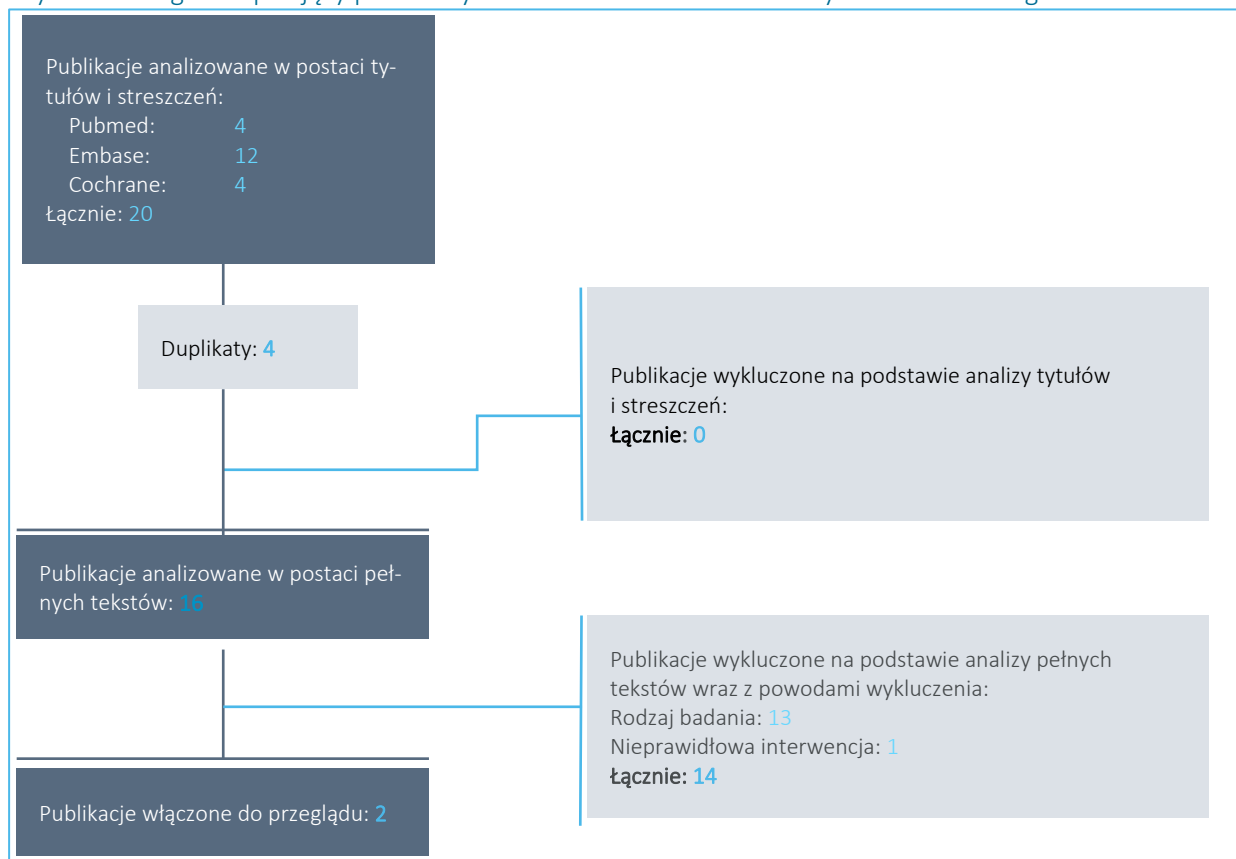
W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 20 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe zostały przeanalizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Wykres 8. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 badania, które spełniały zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu badań ekonomicznych: *Sussell 2022* (publikacja pełnotekstowa) i *Manevy 2021* (abstrakt konferencyjny). W poniższej tabeli zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania preparatu złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi.

Tabela 40. Przegląd badań ekonomicznych i raportów HTA dla terapii pertuzumab/trastuzumab FDC w leczeniu HER-2 dodatniego raka piersi.

| Źródło | Metodyka | Porównanie | Wyniki |
|--------------|--|--|---|
| Sussell 2022 | <p><u>Kraj:</u> USA;</p> <p><u>Populacja:</u> wczesny HER2-dodatni rak piersi (leczenie okołoperacyjne: neoadiuwantowe +/- adiuwantowe)</p> <p><u>Sposób modelowania:</u> hybryda drzewa decyzyjnego i modelu Markowa</p> <p><u>Typ analizy:</u> CUA</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika;</p> <p><u>Horizont:</u> 51 lat; cykl 1-miesięczny</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 3% (koszty, efekty)</p> <p><u>Próg opłacalności (WTP):</u> 100 000 \$/QALY</p> | <p><u>Strategia I:</u> Phesgo (neoadiuwant)-> Phesgo (adiuwant gdy pCR po zabiegu) / T-DM1 (adiuwant gdy brak pCR)</p> <p><u>Strategia II:</u> PERT + TRAS IV oryginalny (neoadiuwant)-> TRAS IV oryginalny (adiuwant gdy pCR) / T-DM1 (adiuwant gdy brak pCR)</p> <p><u>Strategia III:</u> PERT + TRAS IV biopodobny (neoadiuwant)-> TRAS IV biopodobny (adiuwant gdy pCR) / T-DM1 (adiuwant gdy brak pCR)</p> <p><u>Strategia IV:</u> PERT + TRAS IV oryginalny (neoadiuwant)-> PERT + TRAS IV oryginalny (adiuwant gdy pCR) / T-DM1 (adiuwant gdy brak pCR)</p> <p><u>Strategia V:</u> PERT + TRAS IV biopodobny (neoadiuwant)-> PERT + TRAS IV biopodobny (adiuwant gdy pCR) / T-DM1 (adiuwant gdy brak pCR)</p> <p><u>Strategia VI:</u> TRAS IV oryginalny (neoadiuwant)-> TRAS IV oryginalny (adiuwant gdy pCR) / TRAS IV oryginalny (adiuwant gdy brak pCR)</p> <p><u>Strategia VII:</u> TRAS IV biopodobny (neoadiuwant)-> TRAS IV biopodobny (adiuwant gdy pCR) / TRAS IV biopodobny (adiuwant gdy brak pCR)</p> | <p><u>Inkrementalny koszt (Strategia I vs):</u></p> <p>vs Strategia II: 982\$</p> <p>vs Strategia III: 7 575\$</p> <p>vs Strategia IV:-19 365\$</p> <p>vs Strategia V:-12 772\$</p> <p>vs Strategia VI:-46 027\$</p> <p>vs Strategia VII:-39 434\$</p> <p><u>Inkrementalne QALY (Strategia I vs):</u></p> <p>vs Strategia II: 0,092</p> <p>vs Strategia III: 0,092</p> <p>vs Strategia IV: 0</p> <p>vs Strategia V: 0</p> <p>vs Strategia VI: 0,806</p> <p>vs Strategia VII: 0,806</p> <p><u>ICER (strategia I):</u></p> <p>vs Strategia II: 10 609\$</p> <p>vs Strategia III: 81 793\$</p> <p>vs Strategia IV: dominująca</p> <p>vs Strategia V: dominująca</p> <p>vs Strategia VI: dominująca</p> <p>vs Strategia VII: dominująca</p> <p><u>Wniosek:</u> Strategia z zastosowaniem Phesgo jest efektywna kosztowo przy ustalonym progu WTP = 100 tys. \$/QALY</p> |
| Manevy 2021 | <p><u>Kraj:</u> Europa Zachodnia; USA</p> <p><u>Populacja:</u> wczesny HER2-dodatni rak piersi (leczenie okołoperacyjne: neoadiuwantowe + adiuwantowe)</p> <p><u>Sposób modelowania:</u> brak (analiza minimalizacji kosztów)</p> <p><u>Typ analizy:</u> CMA, z uwzględnieniem wyłącznie kosztów pozalekowych</p> <p><u>Perspektywa:</u> społeczna;</p> <p><u>Horizont:</u> 1 rok (pełne 18 cykli leczenia okołoperacyjnego anty-HER2)</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> b.d.</p> <p><u>Próg opłacalności (WTP):-</u></p> | <p>pertuzumab/trastuzumab FDC (Phesgo)</p> <p>vs</p> <p>pertuzumab IV + trastuzumab IV</p> | <p><u>Oszczędności na 1 pacjenta:</u></p> <p>2 474€- 8 975€, tj. redukcja kosztów o 73-80% (Europa Zachodnia)</p> <p>10 138\$, tj. redukcja kosztów o 75% (USA)</p> |

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

12.2.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Dodatkowo wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Phesgo w leczeniu pacjentek z wczesnym lub zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD Phesgo 2023):

- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* – Walia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* – Kanada,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)* – Francja,
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)* – Niemcy¹,
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)* – Irlandia,
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* – Anglia i Walia,
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* – Australia,
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)* – Nowa Zelandia,
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* – Szkocja.

W wyniku przeprowadzonego w dniu 21 marca 2023 r. przeglądu zasobów internetowych wymienionych powyżej agencji HTA nie odnaleziono publikacji dotyczących produktu leczniczego Phesgo.

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

Tabela 41. Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii przez określoną liczbę cykli leczenia (krzywa TTOT na podst. badania CLEOPATRA; pierwsze 200 cykli).

| cykl | % leczonych | cykl | % leczonych | cykl | % leczonych | cykl | % leczonych | cykl | % leczonych |
|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|
| 1 | ■ | 41 | ■ | 81 | ■ | 121 | ■ | 161 | ■ |
| 2 | ■ | 42 | ■ | 82 | ■ | 122 | ■ | 162 | ■ |
| 3 | ■ | 43 | ■ | 83 | ■ | 123 | ■ | 163 | ■ |
| 4 | ■ | 44 | ■ | 84 | ■ | 124 | ■ | 164 | ■ |
| 5 | ■ | 45 | ■ | 85 | ■ | 125 | ■ | 165 | ■ |
| 6 | ■ | 46 | ■ | 86 | ■ | 126 | ■ | 166 | ■ |
| 7 | ■ | 47 | ■ | 87 | ■ | 127 | ■ | 167 | ■ |

¹ IQWiG dokonuje wstępnej oceny korzyści, po której procedurę oceny kontynuuje G-BA; ostateczna ocena korzyści należy do G-BA

| cykl | % leczo- nych | cykl | % leczo- nych | cykl | % leczo- nych | cykl | % leczo- nych | cykl | % leczo- nych |
|------|------------------|------|------------------|------|------------------|------|------------------|------|------------------|
| 8 | ■ | 48 | ■ | 88 | ■ | 128 | ■ | 168 | ■ |
| 9 | ■ | 49 | ■ | 89 | ■ | 129 | ■ | 169 | ■ |
| 10 | ■ | 50 | ■ | 90 | ■ | 130 | ■ | 170 | ■ |
| 11 | ■ | 51 | ■ | 91 | ■ | 131 | ■ | 171 | ■ |
| 12 | ■ | 52 | ■ | 92 | ■ | 132 | ■ | 172 | ■ |
| 13 | ■ | 53 | ■ | 93 | ■ | 133 | ■ | 173 | ■ |
| 14 | ■ | 54 | ■ | 94 | ■ | 134 | ■ | 174 | ■ |
| 15 | ■ | 55 | ■ | 95 | ■ | 135 | ■ | 175 | ■ |
| 16 | ■ | 56 | ■ | 96 | ■ | 136 | ■ | 176 | ■ |
| 17 | ■ | 57 | ■ | 97 | ■ | 137 | ■ | 177 | ■ |
| 18 | ■ | 58 | ■ | 98 | ■ | 138 | ■ | 178 | ■ |
| 19 | ■ | 59 | ■ | 99 | ■ | 139 | ■ | 179 | ■ |
| 20 | ■ | 60 | ■ | 100 | ■ | 140 | ■ | 180 | ■ |
| 21 | ■ | 61 | ■ | 101 | ■ | 141 | ■ | 181 | ■ |
| 22 | ■ | 62 | ■ | 102 | ■ | 142 | ■ | 182 | ■ |
| 23 | ■ | 63 | ■ | 103 | ■ | 143 | ■ | 183 | ■ |
| 24 | ■ | 64 | ■ | 104 | ■ | 144 | ■ | 184 | ■ |
| 25 | ■ | 65 | ■ | 105 | ■ | 145 | ■ | 185 | ■ |
| 26 | ■ | 66 | ■ | 106 | ■ | 146 | ■ | 186 | ■ |
| 27 | ■ | 67 | ■ | 107 | ■ | 147 | ■ | 187 | ■ |
| 28 | ■ | 68 | ■ | 108 | ■ | 148 | ■ | 188 | ■ |
| 29 | ■ | 69 | ■ | 109 | ■ | 149 | ■ | 189 | ■ |
| 30 | ■ | 70 | ■ | 110 | ■ | 150 | ■ | 190 | ■ |
| 31 | ■ | 71 | ■ | 111 | ■ | 151 | ■ | 191 | ■ |
| 32 | ■ | 72 | ■ | 112 | ■ | 152 | ■ | 192 | ■ |
| 33 | ■ | 73 | ■ | 113 | ■ | 153 | ■ | 193 | ■ |
| 34 | ■ | 74 | ■ | 114 | ■ | 154 | ■ | 194 | ■ |
| 35 | ■ | 75 | ■ | 115 | ■ | 155 | ■ | 195 | ■ |
| 36 | ■ | 76 | ■ | 116 | ■ | 156 | ■ | 196 | ■ |
| 37 | ■ | 77 | ■ | 117 | ■ | 157 | ■ | 197 | ■ |
| 38 | ■ | 78 | ■ | 118 | ■ | 158 | ■ | 198 | ■ |
| 39 | ■ | 79 | ■ | 119 | ■ | 159 | ■ | 199 | ■ |
| 40 | ■ | 80 | ■ | 120 | ■ | 160 | ■ | 200 | ■ |

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

12.4 Wnioskowane zmiany w programie lekowym

Tabela 42. Program lekowy B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”, uwzględniający wnioskowane zmiany w związku z włączeniem do programu produktu leczniczego Phesgo.

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|-------------------|-----------------------------------|---|
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| [REDAKTED] | [REDAKTED] | [REDAKTED] |

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

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

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

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Phesgo®

(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|-------------------|---|---|
|-------------------|---|---|

[Redacted content]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | |
|---|---|--|
| | MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> | | |
| <p>[REDACTED]</p> | | |
| <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> | | |
| <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> | | |

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby nowotworowej;

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 3) wystąpienie toksyczności leczenia będącej zagrożeniem życia według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE; 4) wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według aktualnych kryteriów CTC-AE); 5) obniżenie sprawności: <ul style="list-style-type: none"> a) do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – w przypadku leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi, b) do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego lub HER2-dodatniego raka piersi; 6) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiający kontynuację leczenia; 7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 8) okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii | | |

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|-------------------|--|--|
|-------------------|--|--|

przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Spis Tabel

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Phesgo. | 18 |
| Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Phesgo. | 20 |
| Tabela 3. Wnioskowane warunki finansowania produktu leczniczego Phesgo. | 21 |
| Tabela 4. Udział poszczególnych subpopulacji i komparatorów w zbiorczej analizie minimalizacji kosztów. | 25 |
| Tabela 5. Charakterystyki pacjentek wykorzystane w modelu ekonomicznym. | 28 |
| Tabela 6. Średnia masa ciała kobiet z rakiem piersi w Polsce. | 29 |
| Tabela 7. Cena jednostkowa (efektywna) produktu leczniczego Phesgo (wariant bez uwzględnienia RSS). | 34 |
| Tabela 8. Cena jednostkowa (efektywna) produktu leczniczego Phesgo (wariant z uwzględnieniem RSS). | 34 |
| Tabela 9. Cena jednostkowa (efektywna) pertuzumabu IV (Perjeta 420 mg) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem (SC lub IV). | 35 |
| Tabela 10. Cena jednostkowa (efektywna) trastuzumabu SC (Herceptin 600 mg) stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem. | 35 |
| Tabela 11. Ceny jednostkowe (efektywne) trastuzumabu IV i chemioterapii. | 35 |
| Tabela 12. Dawkowanie ocenianej interwencji i komparatorów. | 36 |
| Tabela 13. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1k do NFZ 31/2023). | 38 |
| Tabela 14. Koszt podania leków w przyjętych schematach leczenia (Phesgo, PERT IV+TRAS SC, PERT IV+TRAS IV). | 39 |
| Tabela 15. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi (zał. 1l do NFZ 31/2023). | 40 |
| Tabela 16. Współczynniki korygujące stosowane w programie leczenia raka piersi. | 41 |
| Tabela 17. Zestawienie kosztów cyklu terapii neoadiuwantowej eBC oraz leczenia mBC. | 42 |
| Tabela 18. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa. | 43 |
| Tabela 19. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości. | 44 |
| Tabela 20. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS. | 46 |
| Tabela 21. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, analiza zbiorcza dla łącznej populacji docelowej (oba wskazania), z uwzględnieniem RSS. | 47 |
| Tabela 22. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS. | 49 |
| Tabela 23. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS. | 49 |

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

| | |
|--|----|
| Tabela 24. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS. | 50 |
| Tabela 25. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, analiza zbiorcza dla łącznej populacji docelowej (oba wskazania), bez uwzględnienia RSS. | 50 |
| Tabela 26. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS. | 52 |
| Tabela 27. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS. | 53 |
| Tabela 28. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Phesgo; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS. | 54 |
| Tabela 29. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Phesgo; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS. | 54 |
| Tabela 30. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Phesgo; analiza podstawowa, z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS. | 55 |
| Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV (chore z eBC lub mBC); z uwzględnieniem RSS. | 56 |
| Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV (łączna populacja eBC i mBC); z uwzględnieniem RSS. | 58 |
| Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV (chore z eBC lub mBC); bez uwzględnienia RSS. | 59 |
| Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV (łączna populacja eBC i mBC); bez uwzględnienia RSS. | 60 |
| Tabela 35. Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy. | 62 |
| Tabela 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi lub leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi – <i>PubMed</i> | 69 |
| Tabela 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi lub leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi – <i>Embase</i> | 69 |
| Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi lub leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi – <i>Cochrane Library</i> | 69 |
| Tabela 39. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. | 70 |
| Tabela 40. Przegląd badań ekonomicznych i raportów HTA dla terapii pertuzumab/trastuzumab FDC w leczeniu HER-2 dodatniego raka piersi. | 72 |
| Tabela 41. Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii przez określoną liczbę cykli leczenia (krzywa TTOT na podst. badania CLEOPATRA; pierwsze 200 cykli). | 73 |

Phesgo®

(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

| | |
|---|----|
| Tabela 42. Program lekowy B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”, uwzględniający wnioskowane zmiany w związku z włączeniem do programu produktu leczniczego Phesgo. | 75 |
|---|----|

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Spis Wykresów

| | |
|---|----|
| Wykres 1. Krzywa czasu pozostawania na leczeniu PERT+TRAS+DOC (na podst. <i>AE Perjeta 2015</i>)..... | 32 |
| Wykres 2. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie neoadiuwantowe eBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; z uwzględnieniem RSS..... | 47 |
| Wykres 3. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie 1. linii mBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; z uwzględnieniem RSS..... | 48 |
| Wykres 4. Analiza minimalizacji kosztów, analiza zbiorcza dla obu wskazań i komparatorów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; z uwzględnieniem RSS. | 48 |
| Wykres 5. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie neoadiuwantowe eBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; bez uwzględnienia RSS. | 51 |
| Wykres 6. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie 1. linii mBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; bez uwzględnienia RSS. | 51 |
| Wykres 7. Analiza minimalizacji kosztów, analiza zbiorcza dla obu wskazań i komparatorów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; bez uwzględnienia RSS. | 52 |
| Wykres 8. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo..... | 71 |

Piśmiennictwo

- AE Perjeta 2015** [redacted] Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. Aestimo s.c. Kraków, 2015 r.
- AE Perjeta 2017** [redacted] Analiza ekonomiczna. Perjeta (pertuzumab) w leczeniu neoadiuwantowym chorych na raka piersi. Aestimo s.c. Kraków, 2017 r.
- AKL Phesgo 2023** [redacted] Phesgo (trastuzumab + pertuzumab) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy lub uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza kliniczna. Aestimo s.c. Kraków, 2023
- AOTMiT 07/2022** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352).
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 65/2022** Rekomendacja nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- APD Phesgo 2023** [redacted]. Phesgo (trastuzumab + pertuzumab) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy lub uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2023
- Baselga 2012** Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109-119. doi:10.1056/NEJMoa1113216
- BIA Phesgo 2023** [redacted] Phesgo (trastuzumab + pertuzumab) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy lub uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza wpływu na budżet. Aestimo s.c. Kraków, 2023
- Biskup 2014** Biskup M, Król H, Czesak J, Krupnik S, Bełkowska B, Żak M. Sprawność i niepełnosprawność kobiet w starszym wieku po amputacji piersi. *Gerontol Pol.* 2014; 3: 127-134
- ChPL Herceptin** Charakterystyka produktu leczniczego Herceptin. Aktualizacja opublikowana w dniu 17. marca 2023 r., dostępna on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>
Data ostatniego dostępu: 20.03.2023 r.
- ChPL Perjeta** Charakterystyka produktu leczniczego Perjeta opublikowana w dniu 9. grudnia 2021 r., dostępna on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>
Data ostatniego dostępu: 20.03.2023 r.

- ChPL Phesgo** Charakterystyka produktu leczniczego Phesgo opublikowana w dniu 13. stycznia 2021 r., zaktualizowana 2. marca 2022 r., dostępna on-line pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo>
Data ostatniego dostępu: 20.03.2023 r.
- Demuth 2018** Demuth A, Nowaczyk P, Czerniak U. Stan odżywienia oraz nawyki i preferencje żywieniowe kobiet leczonych z powodu nowotworu piersi. *Probl Hig Epidemiol.* 2018; 99(2): 172-179
- DGL 29/03/2023** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2023 r. opublikowany w związku z: § 31 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 31/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe oraz § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
Dostępny on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8368.html>
- EMA 2021** European Medicines Agency. Human medicines: highlights of 2020. Dostęp on-line pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2020>
- Frączek 2004** Frączek J, Herman K, Łobaziewicz W. Wskaźnik masy ciała a przebieg okołoperacyjny u kobiet chorych na raka piersi. *Współczesna Onkologia.* 2004; 8(10): 483-488
- Gianni 2012** Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (*NeoSphere*): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2012;13(1):25-32. doi:10.1016/S1470-2045(11)70336-9
- Hojan 2013** Hojan K, Ozga-Majchrzak O, Liszka M. Wpływ regularnych ćwiczeń fizycznych na jakość życia kobiet w trakcie chemioterapii raka piersi. *Nowiny Lekarskie.* 2013; 82(3): 215-221
- Koziarkiewicz 2013** Koziarkiewicz A., Baza danych NFZ zawierająca zestawienie kosztów świadczeń dla podgrupy 2 835 chorych na raka piersi w okresie styczeń 2009 – lipiec 2012, materiały nieopublikowane - udostępnione bezpośrednio przez autora. Materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny
- Kruk 2007** Kruk J. Association of Lifestyle and Other Risk Factors with Breast Cancer According to Menopausal Status: A Case-Control Study in the Region of Western Pomerania (Poland). *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2007; 8: 513-524
- Lange 2014** Lange E et al. Wybrane zwyczaje żywieniowe kobiet ze złośliwym nowotworem piersi w zależności od ich wieku i masy ciała. *Probl Hig Epidemiol.* 2014. 95(2): 317-324
- MAHTA 2013** Binowski G, Kalinowska A, Rusek M, Ryczkowski A (MAHTA Sp. z o.o.). Perjeta (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+) – Analiza ekonomiczna, Warszawa 2013.
- Małecko-Massalska 2012** Małecko-Massalska T, Chara K, Smolen A, Kurylcio A, Polkowski W, Lupa-Zatwarnicka K. Bioimpedance vector pattern in women with breast cancer detected by bioelectric impedance vector analysis. Preliminary observations. *Ann Agric Environ Med.* 2012;19(4):697-700.
- Manevy 2021** Manevy F, Filkauskas G, Levy P, Fredriksson J, Sussell J. Potential non-drug cost differences associated with the use of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection (PH FDC SC) in the treatment of HER2-positive early breast cancer patients in Western Europe and the United States. *J Clin Oncol.* 2021;39(15 SUPPL). doi:10.1200/JCO.2021.39.15-suppl.544

Phesgo®

(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 20/02/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.
- NFZ 31/2023** Zarządzenie Nr 31/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 13 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostępne online pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-312023dgl,7630.html>
- Pacholczak 2016** Pacholczak R, Klimek-Piotrowska W, Kuszmiersz P. Associations of anthropometric measures on breast cancer risk in pre- and postmenopausal women—a case-control study. *J Physiol Anthropol.* 2016;35(1):7. doi:10.1186/s40101-016-0090-x
- PL Phesgo 2023** Projekt programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”
- Sripada 2021** Sripada K, Manjrekar S, Klein-Panneton K, Coombes M, Ferrario C. Subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for the treatment of metastatic breast cancer in Canada - a budget impact analysis. *Cancer Res.* 2021;81(4 SUPPL). doi:10.1158/1538-7445.SABCS20-PS9-55
- Sussell 2022** Sussell JA, Roth JA, Meyer CS, Fung A, Hansen SA. Assessment of the Cost-Effectiveness of HER2-Targeted Treatment Pathways in the Neoadjuvant Treatment of High-Risk HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer. *Adv Ther.* 2022;39(3):1375-1392. doi:10.1007/s12325-022-02047-y
- Szczepańska-Gieracha 2010** Szczepańska-Gieracha J, Malicka I, Figuła M, Rymaszewska J, Woźniowski M. Wpływ ośmiotygodniowego treningu nordic walking na jakość życia kobiet po mastektomii. *Onkologia Polska.* 2010;13(2):90–95
- Tan 2021** Tan AR, Im S-A, Mattar A, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (*FeDeriCa*): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *The Lancet Oncology.* 2021;22(1):85-97. doi:10.1016/S1470-2045(20)30536-2
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- von Minckwitz 2017** von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-131. doi:10.1056/NEJMoa1703643
- Wardley 2021** Wardley A, Canon J-L, Elsten L, et al. Flexible care in breast cancer. *ESMO Open.* 2021;6(1):100007. doi:10.1016/j.esmoop.2020.100007

Phesgo®

(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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