



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Phesgo (pertuzumab + trastuzumab)
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”
Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.32.2023

Data ukończenia: 22 sierpnia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE/AEs	zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT/AST	aminotransferaza asparaginianowa
AUC0-21	pole pod krzywą stężenia leku w surowicy w dniach 0-21 (ang. Area Under the Curve)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
CD	cena detaliczna
CDK4/6	kinaza 4/6 zależna od cyklin
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
Cmax	maksymalne stężenie leku w surowicy (ang. maximum serum concentration)
CTH	chemioterapia
Ctrough	minimalne stężenie leku w surowicy, mierzone przed podaniem kolejnej dawki (ang. serum trough concentration)
CUR	współczynnik użyteczności kosztów (ang. cost - utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DCIS	przedinwazyjny przewodowy rak piersi (ang. ductal carcinoma in situ)
FDC	lek złożony o ustalonej dawce (ang. fixed-dose combination)
DFS	przeżycie wolne od wznowy choroby (ang. disease-free survival)
eBC	wczesny (nieprzerzutowy) rak piersi (ang. early breast cancer)
ECOG	skala oceny sprawności pacjenta Eastern Cooperative Oncology Group
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
ER	receptor estrogenowy
GM	średnia geometryczna (ang. geometric mean)
GMR	iloraz średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio)
HER2	receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2)
HER2+	nadekspresja receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to-treat)
IV	postać dożylna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981) substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
PERT	pertuzumab
PERT IV	pertuzumab stosowany dożylnie
PO	poziom odpłatności
QALY	długość życia skorygowana o jakość (z ang. quality-adjusted life year)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
SC	postać podskórna
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach <i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i> lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji <i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i> <i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i>
TRAS	trastuzumab
TRAS IV	trastuzumab stosowany dożylnie

TRAS SC	trastuzumab stosowany podskórnie
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	15
3.3.2. Liczebność populacji	15
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne	18
3.3.4. Stosowane opcje terapeutyczne – stosowanie przez pacjentów terapii skojarzonej pertuzumabu z trastuzumabem	20
3.3.5. Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu	20
3.3.6. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31

4.2.1.1.	Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	41
4.2.2.1.	Informacje na temat bezpieczeństwa umieszczone w ChPL Phesgo	41
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	44
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	46
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	46
5.3.3.	Ocena walidacji.....	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	47
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	47
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	50
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	50
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	51
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	52
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	53
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	57
11.	Kluczowe informacje i wnioski	58
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	63
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	64
14.	Źródła.....	65

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.07.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.550.2023.APY,
PLR.4500.551.2023.APY

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Phesgo, pertuzumabum + trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10 ml, GTIN 07613326036191,
- Phesgo, pertuzumabum + trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 15 ml, GTIN 07613326036023

Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

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

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 06.07.2023 r., znak PLR.4500.550.2023.APY, PLR.4500.551.2023.APY (data wpływu do AOTMiT 06.07.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Phesgo, pertuzumabum + trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10 ml, GTIN 07613326036191,
- Phesgo, pertuzumabum + trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 15 ml, GTIN 07613326036023

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11.08.2023, znak OT.423.1.32.2023.8.KW. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Wnioskodawca odpowiedział w dniu 17.08.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza Problemu Decyzyjnego. 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, wersja 1.0, Kraków 2023
- Analiza Kliniczna. 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, wersja 1.0, Kraków 2023
- 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, wersja 1.0, Kraków 2023
- Analiza Wpływu na Budżet. 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, wersja 1.0, Kraków 2023

	<p>[Redacted text]</p>
<p>Kryteria kwalifikacji przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Droga podania</p>	<p>Podskórna</p>

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

Zródło: ChPL Phesgo

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1497/001 (1200 mg/600 mg) EU/1/20/1497/002 (600 mg/600 mg) Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Phesgo jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy <p>Produkt leczniczy Phesgo jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.</p>
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	brak

Zródło: ChPL Phesgo

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Phesgo w omawianych wskazaniach był przedmiotem oceny Agencji w 2021 roku.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące produktu leczniczego Phesgo

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2021 z dnia 23 listopada 2021 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 142/2021)</p>	<p>Rada Przejrzystości <u>uznaje za zasadne</u> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 07613326036191, Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 15 ml, GTIN: 07613326036023, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem utrzymania kosztów leczenia nie wyższych niż suma kosztów obu substancji czynnych.</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Wyniki badań FeDeriCa i PHranceSCa wskazują na podobną skuteczność kliniczną i porównywalne bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu/pertuzumabu do podań podskórnych vs.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>trastuzumabu/pertuzumabu do podań dożylnych. Jednocześnie, podskórna forma leku wymaga krótszego czasu jego podania w porównaniu z formą dożylną. Ponadto, w badaniach ankietowych większość pacjentek wskazywała jako preferowaną formę podskórną. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wprowadzenie do refundacji leku Phesgo (...).</p> <p>Należy, jednak zauważyć, że objęcie refundacją leku Phesgo może w przyszłości doprowadzić do niewykorzystania potencjału związanego z obniżeniem ceny pertuzumabu z powodu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej leku Perjeta oraz wprowadzenia do refundacji odpowiednich ków tego leku.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 134/2021 z dnia 3 grudnia 2021 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 142/2021)</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)” w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem obniżenia ceny.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>(...) Badania farmakokinetyczne wykazały, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu po podaniu podskórnym były nie mniejsze, niż w przypadku podania dożylnego. (...). Zgodnie z wynikami badania większość pacjentek (85%) wskazała postać podskórną jako preferowaną. Postać dożylną jako preferowaną wskazało 13% pacjentek. Dodatkowo zdecydowana większość pacjentek (86,9%) po ukończeniu fazy cross-over wybrała do kontynuacji terapii adjuwantowej anty-HER2 postać podskórną. Postać dożylną wybrało 13,1% pacjentek (...).</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	[REDAKTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne. Analitycy nie zgłaszają uwag do zaproponowanego RSS.

W związku z pismem skierowanym 30 lipca 2023 r. przez Grzegorza Bartolika zwrócono uwagę na punkt 5, w którym skierowano prośbę o uwzględnienie scenariusza zgodnie z którym w 2024 następuje wygaśnięcie ochrony rynkowej oraz ochrony patentowej dla leku Perjeta, refundacją zostają objęte leki biologiczne biorównoważne zawierające pertuzumab i ma miejsce spadek cen pertuzumabu w tempie analogicznym jak dla trastuzumabu dożylnego.

. Celem weryfikacji informacji związanych z prognozowanym pojawieniem się produktów generycznych przeprowadzono wyszukiwanie w serwisie biomedtracker.com prowadzonym przez Pharma Intelligence UK Limited.

Odnaleziono 3 produkty biopodobne dla pertuzumabu:

- produkt BCD-178 będący własnością firmy BIOCAD, brak innych informacji.
- produkt HLX 11 Henlius

W czerwcu 2022 roku firma Organon zawarła umowę z Shanghai Henlius Biotech, na mocy której Organon udzieli licencji do komercjalizacji biopodobnych leków odnoszących się do Perjeta (pertuzumab, HLX11) i Prolia/Xgeva (denosumab, HLX14). Organon uzyskał wyłączne prawa do globalnej komercjalizacji z wyjątkiem Chin; w tym Hongkong, Makau i Tajwanu. Wartość tej transakcji obejmuje płatność z góry w wysokości 73 mln USD, a także dodatkowe płatności po osiągnięciu kamieni milowych w zakresie rozwoju, regulacji i handlu. Henlius będzie odpowiedzialny za rozwój i, jeśli zostanie zatwierdzony, będzie dostarczał produkty do Organon.

Badanie fazy trzeciej w HER-2 + raku piersi rozpocznie się 30 września 2023 roku w wybranych ośrodkach Hiszpańskich.

- produkt CMAB 810, będący własnością firmy Mabpharm, brak innych informacji.

Nie można jednoznacznie stwierdzić, czy obecność generyków na rynku europejskim przełoży się wprost na sytuację refundacyjną – nieznane jest zainteresowanie podmiotu oraz rzeczywista rejestracja produktu.

3.2. Problem zdrowotny

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

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

Rokowanie

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania oraz szybkiego wdrożenia skutecznego leczenia. Około 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5-ciu lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą: I - 95%, II - 50%, III - 25%, IV - <5% (średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%). Nieleczony rak piersi nieuchronnie prowadzi do zgonu. Nowotwór może rosnać szybko lub rozwijać się miejscowo i powoli, jednak w obu przypadkach doprowadza do destrukcji gruczołu, owrzodzeń i martwicy. W przypadku wystąpienia zakażenia lub masywnego krwawienia może dojść do śmierci chorej. Jeśli chora żyje dłużej, pojawiają się przerzuty odległe.

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

Źródło: AWA Phesgo 2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy. Nie zidentyfikowano również szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii HER2 dodatniego raka piersi, określonego jak we wnioskowanym wskazaniu. Brak ogólnodostępnych danych dotyczących wykorzystania zasobów, rozumianych jako technologie alternatywne i inne świadczenia finansowane ze środków publicznych w analizowanym lub szerszym wskazaniu.

3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. W bazie identyfikowano wszystkich pacjentów z kiedykolwiek sprawozdanym rozpoznaniem głównym lub współistniejącym określonym jako C50.

Wyszukiwanie poszerzono o wszystkie możliwe podkody, ze względu na fakt, że dane sprawozdawcze niejednokrotnie wskazywały na brak jednolitego podejścia świadczeniodawców.

Mając na uwadze powyższe informacje przeprowadzono badanie w populacji szerszej od wnioskowanej – charakterystyka pacjentów z rakiem piersi w Polsce. Uwzględniona zostanie również charakterystyka udzielonych świadczeń, chemioterapii oraz kwalifikacji do programów lekowych w ujęciu globalnym.

3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a grudniem 2022 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Tabela 5. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem C50 wraz z podkodami w podziale na lata i miesiące

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
styczeń	57 734	58 965	59 907	63 408	67 022	70 973	73 655	66 390	71 568
luty	57 696	59 363	63 259	63 585	63 912	68 732	73 393	68 670	72 027
marzec	61 963	65 491	65 004	71 671	69 256	73 129	66 029	75 740	81 630
kwiecień	60 413	63 308	67 490	64 392	69 157	71 888	53 694	69 230	75 792
maj	61 274	62 529	63 482	68 240	68 254	73 688	61 216	71 069	79 290
czerwiec	59 573	62 999	67 789	67 812	69 100	68 879	69 656	73 195	79 190
lipiec	59 283	60 811	60 043	63 481	66 968	72 184	71 548	71 061	75 720
sierpień	54 282	55 749	60 995	63 070	64 906	66 620	66 174	71 203	76 645
wrzesień	63 395	64 624	67 488	67 333	69 126	74 124	74 593	76 595	82 092
październik	65 989	66 348	67 744	71 346	75 658	79 896	72 381	77 188	84 122
listopad	59 773	63 433	67 368	69 109	71 578	72 733	66 310	74 034	83 291
grudzień	58 826	60 570	61 881	61 618	62 265	67 375	66 040	71 283	77 432
suma	178 430	187 623	194 652	201 072	207 004	216 437	209 282	214 739	229 702
dynamika		+5,15%	+3,75%	+3,30%	+2,95%	+4,56%	-3,31%	+2,61%	+6,97%
wsp.epi.	463,712	488,128	506,471	523,168	538,916	563,894	549,462	566,479	608,219

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS¹

¹ Rocznik Demograficzny 2022, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2021 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[Rocznik Demograficzny 2022. Tablice w formacie XLSX](#)

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano łącznie **427 662** pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na raka piersi (kod główny C50 wraz z podkodami). Oszacowanie rozpowszechnienia zostało przeprowadzone w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ, liczebność została zaprezentowana w rozbiciu na poszczególne miesiące. Analizując dynamikę przyrostu populacji uwagę zwraca fakt, że największy przyrost został odnotowany dla porównania 2022/2021 r/r, gdzie wykazano niemal 7% przyrost populacji. Następnie obserwowano stopniowy spadek dynamiki przyrostu populacji w latach 2016-2018. W 2015 roku odnotowano drugi pod względem wielkości przyrost populacji na poziomie 5,2%. W roku 2020 odnotowano, jedyny jak dotąd spadek wielkości populacji rozpoznawanej, prawdopodobnie wynikający z sytuacji epidemicznej związanej z pandemią koronawirusa SARS-CoV-2, trwającej od marca na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, u których zrealizowano świadczenie związane z rozpoznaniem raka piersi.

Na podstawie danych o ludności w analizowanych latach oszacowano również współczynnik epidemiologiczny związany z chorobowością – liczba leczonych przypadków na 100 000 mieszkańców. W analizowanym okresie czasu obserwowano konsekwentny wzrost chorobowości z powodu raka piersi. W 2014 roku odnotowano 463,7 przypadku / 100 000 mieszkańców. W 2019 roku współczynnik był najwyższy i wyniósł 563,9 przypadku / 100 000 mieszkańców. W związku ze spadkiem liczebności populacji leczonej w 2020 roku, odnotowano również spadek współczynnika chorobowości. U uwagi na połowiczne dane z 2021 roku, nie szacowano współczynnika epidemiologicznego chorobowości.

Tabela 6. Przeżycie pacjentów z rozpoznaniem C50 w latach 2014-2020

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	ogółem
ogółem	178 430	187 623	194 652	201 072	207 004	216 437	209 282	380 959
żywi	135 068	148 076	159 269	170 833	182 554	198 556	199 861	302 796
zmarli	43 362	39 547	35 383	30 239	24 450	17 881	9 421	78 163
odsetek przeżycia	75,70%	78,92%	81,82%	84,96%	88,19%	91,74%	95,50%	79,48%

Analizując populację łączną pacjentów z rakiem piersi, na czas analizy, uwzględniając najdłuższy możliwy okres czasowy, ogółem z 381 tys. pacjentów pozostało przy życiu 80%. Obserwowano mniej więcej pięciopunktowe spadki w stosunku r/r.

Tabela 7. Struktura demograficzna pacjentów leczonych z powodu C50, na przestrzeni lat 2014-2022

Płeć	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Ogółem
Kobieta	176 186	185 391	192 590	199 156	205 100	214 461	207 524	213 075	227 903	416 415
Mężczyzna	2 244	2 232	2 061	1 916	1 900	1 972	1 752	1 661	1 789	11 224
Nieokreślona	-	1	1		4	4	6	3	14	30
Suma	178 430	187 623	194 652	201 072	207 004	216 437	209 282	214 739	229 702	427 662

Rozpoznanie raka piersi u 97% przypadków ogółem dotyczy kobiet. Udział mężczyzn wśród pacjentów z rakiem piersi maleje. Uwagę zwraca również fakt, że okres obserwacji mężczyzn mógł być znacznie krótszy, w porównaniu do kobiet.

Tabela 8. Charakterystyka pacjentów nowodiagnostowanych z powodu raka piersi na przestrzeni lat 2014-2022

rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
liczba pacjentów	178 425	40 234	32 870	30 644	29 264	29 442	25 858	28 990	31 740
X	63,57	62,83	62,29	62,10	62,45	62,35	61,82	62,06	61,16
SD	11,79	14,02	14,57	14,55	14,30	14,38	14,21	14,19	14,34
95% CI	(63,5; 63,6)	(62,7; 63,0)	(62,1; 62,5)	(61,9; 62,3)	(62,3; 62,6)	(62,2; 62,5)	(61,6; 61,9)	(61,9; 62,3)	(61,0; 61,3)
M	64	63	63	63	63	63	63	63	63
min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
max	105	103	110	118	110	104	106	102	102

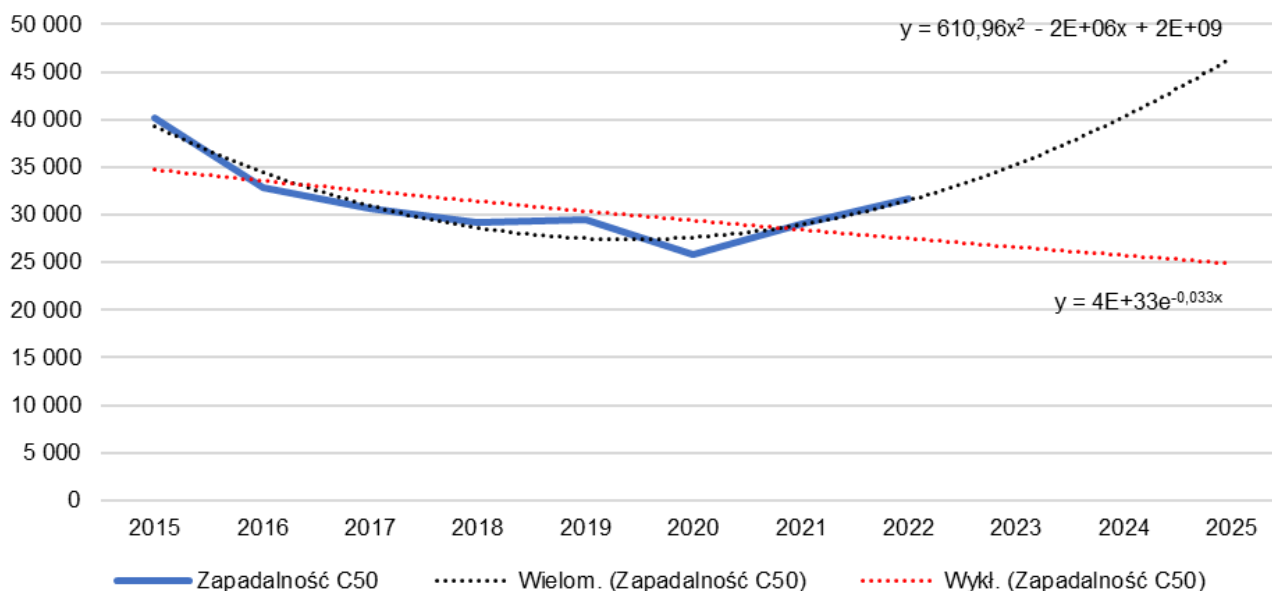
* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

X – średnia; SD – odchylenie standardowe populacji; 95% CI – przedział ufności dla $\alpha=0,05$; M – mediana; min – minimalna wartość dla zadanych kryteriów danych, max – maksymalna wartość dla zadanych kryteriów danych

Przyjmując rok 2014 jako rok bazowy, ponad 178 tys. pacjentów było już zdiagnozowanych, liczba nowodiagnostowanych pacjentów z roku na rok malała. W 2015 roku zdiagnozowanych zostało ponad 40 tys. pacjentów, z kolei w roku 2020, odnotowano 26 tys. nowodiagnostowanych pacjentów. Należy jednak mieć na uwadze, że od marca 2020 roku w Polsce obowiązuje stan epidemii spowodowanej koronawirusem typu SARS-CoV-2. Analizując lata późniejsze w 2021 r. odnotowano 29 tys. nowych rozpoznań a w ostatnim sprawozdanym roku 2022 – 32 tys. Charakterystyka diagnozowanych pacjentów wykazuje stabilność i homogeniczność. Mediana wieku nowodiagnostowanych w każdym z analizowanych lat sprawozdawczych wyniosła 63, ze średnią wartością niższą o kilka części dziesiątych.

W ostatnim w pełni sprawozdanym roku odnotowano średnią na poziomie $61,16 \pm 14,34$ roku życia (95% CI: 61,0; 61,3). Zakres wiekowy diagnozowanych pacjentów obejmował zarówno niemowlęta jak i osoby powyżej setnego roku życia.

Na podstawie posiadanych danych z lat 2015-2022 przeprowadzono prognozę zachorowalności na dwa kolejne lata (2021-2022). Dane dopasowywano do rozkładów, wybrano rozkład wielomianowy i wykładniczy.

**Rysunek 1. Zapadalność na raka piersi w latach 2015-2022, dopasowanie linii trendu**

Wyznaczono odmienne scenariusze. Dopasowanie do rozkładu wykładniczego danych wskazuje na zmniejszanie się zapadalności na raka piersi. Scenariusz wielomianowy wskazuje na wzrost zapadalności na raka piersi.

3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne

Sprawozdawaną populację podzielono zbiorczo na pacjentów w programach lekowych, pacjentów korzystających z substancji czynnych finansowanych w katalogu chemioterapii oraz na inne, rozumiane jako świadczenia rehabilitacyjne, hospitalizacje, udział w programach pilotażowych.

Program leczenia raka piersi funkcjonujący między styczniem 2014 a grudniem 2022 roku przeszedł kilka istotnych zmian polegających w głównej mierze na włączaniu kolejnych substancji czynnych. Wszystkie możliwe do zastosowania w programach substancje czynne obejmowały:

- abemaciclibum - p.o. 1 mg
- alpelisibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg
- capecytabinum - p.o. 1 mg
- lapatynibum - p.o. 1 mg
- palbociclibum - p.o. 1 mg
- pertuzumabum - inj. 1 mg
- ribociclibum - p.o. 1 mg
- sacituzumabum govitecanum - p – (parenteral) - 1 mg
- talazoparibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg
- trastuzumabum - inj. 1 mg
- trastuzumabum - s.c. 1 mg
- trastuzumabum emtansinum - inj. 1 mg

Należy wskazać, że jak dotąd w programie leczenia raka piersi nie było żadnej opcji terapeutycznej skierowanej dla pacjentek z trójjemnym rakiem piersi na jakimkolwiek stadium zaawansowania.

W katalogu chemioterapii dla rozpoznania zgodnie z ICD-10 związanego z rakiem piersi (C50) dostępne były następujące substancje czynne:

- CAPECITABINUM
- CARBOPLATINUM
- CISPLATINUM
- CYKLOPHOSPHAMIDUM
- DOCETAXELUM
- DOXORUBICINUM
- DOXORUBICINUM LIPOSOMANUM
- DOXORUBICINUM LIPOSOMANUM PEGYLATUM
- EPIRUBICINUM
- ETOPOSIDUM
- FLUOROURACILUM
- FULVESTRANT
- GEMCYTABINUM
- IFOSFAMIDUM
- METHOTREXATUM
- MITOMYCINUM
- PACLITAXELUM
- TAMOXIFENUM
- VINCRISTINUM
- VINOELBINUM

Kapecytabina z programu lekowego do chemioterapii została przeniesiona w kwietniu 2014 r.

Tabela 9. Leczenie pacjentów z rakiem piersi

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	łącznie
suma	178 430	187 623	194 652	201 072	207 004	216 437	209 282	214 739	229 702	427 662
program lekowy	4 339	4 734	5 671	6 889	7 351	8 089	10 235	12 041	13 621	37 605
	2,43%	2,52%	2,91%	3,43%	3,55%	3,74%	4,89%	5,61%	5,93%	8,79%
chemioterapia	20 253	21 290	22 022	22 399	23 164	24 349	24 615	29 703	39 153	126 884
	11,35%	11,35%	11,31%	11,14%	11,19%	11,25%	11,76%	13,83%	17,05%	29,67%
PL+CTH	21 998	23 233	24 021	24 674	25 545	26 932	27 750	32 971	43 684	130 528
	12,33%	12,38%	12,34%	12,27%	12,34%	12,44%	13,26%	15,35%	19,02%	30,52%

odsetki w wierszu „PL+CTH” odnoszą się do populacji diagnozowanej w danym roku sprawozdawczym, co oznacza, że w 2014 roku w ramach programu lekowego lub chemioterapii leczonych było 12,33% pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem piersi w danym roku

Analiza danych wykazała, że leczenie pacjentów z rakiem piersi realizowane jest w różny sposób. Wydawać by się mogło, że rozpoznanie raka piersi bezpośrednio związane jest z leczeniem farmakologicznym, w ramach chemioterapii albo programu lekowego. Wykazano, że około 1/8 pacjentów było rokrocznie leczonych

farmakologicznie z wykorzystaniem wskazanych i zalecanych substancji czynnych wymienionych uprzednio. Odsetek wykazuje wysoką stabilność na przestrzeni analizowanego zakresu czasowego, dla populacji łącznej jest dwukrotnie wyższy, przewyższając 1/5 pacjentów ogółem. Oznacza to, że są pacjenci którzy zostali zdiagnozowani w C50, następnie skorzystali z leczenia, po czym zaprzestali jego stosowania, odnotowano zgon lub leczenie wymagało zastosowania przerwy (postępowanie okołoperacyjne, progresja itp.).

Przeanalizowano również jak liczna jest populacja pacjentów, którzy w danym roku sprawozdawczym korzystali zarówno z leczenia w programie lekowym i/lub stosowania substancji z katalogu chemioterapii. Analiza danych wykazała, że jest to istotny odsetek pacjentów aktywnie leczonych ogółem, wykazujący trend wzrostowy. W 2014 roku odnotowano udział 12% takich pacjentów, do 2022 roku odsetek ten wzrósł osiągając wartość 19%.

Celem określenia czasu leczenia pacjentów przyjęto metodologię zliczania aktywnych miesięcy terapii rozumianych jako miesiąc w którym rozliczono u pacjenta co najmniej jedną jednostkę danej substancji czynnej. Należy przez to rozumieć, że w przypadku sytuacji w której pacjent stosuje daną technologię w sposób ciągły liczba aktywnych miesięcy uzależniona jest od schematu dawkowania → jeżeli terapia dawkowana jest w ujęciu dziennym lub tygodniowym, spodziewane jest odnotowanie 4 wizyt pacjenta co 3 miesiące → 4 miesiące aktywnej terapii w danym roku sprawozdawczym.

Tabela 10. aktywne miesiące leczenia w programie lekowym B.9

produkt jednostkowy	najwcześniejsze podanie	liczba pacjentów	aktywne mce średnia	aktywne mce SD	aktywne mce mediana	aktywne mce min	aktywne mce max
5.08.09.0000009 capecitabinum - p.o. 1 mg	2 stycznia 2014	358	2,8	1,2	3	1	7
5.08.09.0000042 lapatynibum - p.o. 1 mg	2 stycznia 2014	3 325	8,6	12,0	5	1	108
5.08.09.0000065 trastuzumabum - inj. 1 mg	30 grudnia 2013	18 862	10,9	9,4	12	1	108
5.08.09.0000113 pertuzumabum - inj. 1 mg	20 lipca 2016	7 660	9,2	12,0	4	1	77
5.08.09.0000140 trastuzumabum - s.c. 1 mg	27 grudnia 2017	15 704	10,3	6,7	12	1	60
5.08.09.0000165 palbociclibum - p.o. 1 mg	4 września 2019	2 381	12,1	9,9	9	1	40
5.08.09.0000166 ribociclibum - p.o. 1 mg	5 września 2019	2 996	10,2	8,6	7	1	40
5.08.09.0000177 trastuzumabum emtansinum - inj. 1 mg	2 stycznia 2020	2 338	6,9	6,4	5	1	36
5.08.09.0000182 abemaciclibum - p.o. 1 mg	9 września 2020	1 234	7,7	6,1	6	1	27
5.08.09.0000242 alpelisibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	17 listopada 2022	9	1,3	0,5	1	1	2
5.08.09.0000251 sacituzumabum govitecanum - p - (parenteral) - 1 mg	3 listopada 2022	47	1,4	0,5	1	1	2
5.08.09.0000254 talazoparibum - o - (oral) - 1 mg	4 listopada 2022	5	1,2	0,4	1	1	2

W trakcie całkowitego okresu obserwacji – styczeń 2014 – grudzień 2022 odnotowano, że najbardziej liczna grupa beneficjentów programu lekowego B.9 skorzystała z leczenia z wykorzystaniem różnych form trastuzumabu – 19 tys. pacjentów z formy dożylniej, 16 tys. pacjentów z formy podskórnej. Wykazano, że najdłużej stosowanymi są lapatynib oraz dożylny trastuzumab z maksymalną liczbą aktywnych miesięcy leczenia na poziomie 108. Najwyższe mediany liczby aktywnych miesięcy leczenia w grupach terapeutycznych osiągnęły trastuzumab dożylny i podskórny – po 12 miesiący następnie palbocycylib (9 miesięcy) i rybocycylib (7 miesięcy).

3.3.4. Stosowane opcje terapeutyczne – stosowanie przez pacjentów terapii skojarzonej pertuzumabu z trastuzumabem

Przeprowadzono analizę schematów terapeutycznych dla zastosowanych skojarzeń stanowiących potencjalną populację docelową analizowanej technologii medycznej.

Tabela 11. Rozpowszechnienie schematów terapii skojarzonej pertuzumabu z trastuzumabem

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Suma
PERT+TRAST(iv)	4	9	5	7	12	3	3	43
PERT+TRAST(iv)-->PERT+TRAST(sc)	25	78	122	116	136	152	90	719
PERT+TRAST(sc)	115	327	366	680	1 476	1 764	1 936	6 664
PERT+TRAST(sc)-->PERT+TRAST(iv)			12	31	64	77	50	234
Suma	144	414	505	834	1 688	1 996	2 079	7 660

Analiza danych wykazała, że w leczeniu raka piersi preferowanym schematem przez pacjentów i/lub prowadzących jest zastosowanie dożylnego pertuzumabu z podskórnym trastuzumabem. Wykazano również, że początkowy schemat zastosowania pertuzumabu z trastuzumabem dożylnym częściej był zmieniany na schemat z wykorzystaniem podskórnej formy podania trastuzumabu niż odwrotnie.

3.3.5. Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu

Analicyści Agencji zwracają szczególną uwagę dotyczącą wartości sprawozdawanej, ponieważ jest to cena pochodząca z przetargów szpitala, która nie może być wyższa niż cena określona przez obwieszczenie. Nie jest to jednak cena uwzględniająca zawarte RSS. Instrumenty, które są oparte np. o payback nie mają odzwierciedlenia w sprawozdawanej cenie przez NFZ. W związku z powyższym nie należy traktować wartości przetargu jako ceny uwzględniającej RSS.

Tabela 12. Refundacja u pacjentów z rakiem piersi

Rok	Liczba pacjentów	Suma refundacji	Refundacja program lekowy	Refundacja chemioterapia	PL+CTH
2014	178 430	908 082 785,38	300 654 261,06	147 180 772,56	447 835 033,62
2015	187 623	941 354 167,15	324 305 532,98	137 086 003,61	461 391 536,59
2016	194 652	1 011 601 744,88	351 150 222,08	153 043 659,59	504 193 881,67
2017	201 072	1 223 625 808,90	486 945 792,53	173 973 551,90	660 919 344,43
2018	207 004	1 307 695 841,00	493 471 487,99	190 252 843,23	683 724 331,23
2019	209 282	1 406 542 877,40	443 950 701,73	192 996 278,90	636 946 980,63
2020	216 437	1 334 268 124,86	554 338 060,57	178 474 434,23	732 812 494,80
2021	214 739	1 577 667 221,43	640 755 028,06	159 723 283,35	800 478 311,41
2022	229 702	2 144 188 671,51	787 522 700,29	184 554 214,62	973 029 482,78

Średni roczny całkowity koszt leczenia pacjenta z rakiem piersi w roku 2022 wyniósł **9 334,65 zł** i był najwyższym średniorocznym kosztem odnotowanym na przestrzeni lat 2014-2020. Zawężając analizę na program lekowy dla pełnego sprawozdanego roku – 2022, średni koszt refundacji wyłącznie substancji czynnych u pacjenta w programie leczenia raka piersi wyniósł **50 559,37 zł**.

Tabela 13. Refundacja substancji czynnych w ramach programu leczenia raka piersi w 2022 roku

Nazwa substancji czynnej	Liczba pacjentów	Suma refundacji	Średnia cena/jedn.
ABEMACICLIBUM - P.O. 1 MG	1 072	37 261 067,83	0,69
ALPELISIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	9	60 374,16	0,62
LAPATYNIBUM - P.O. 1 MG	438	11 096 263,31	0,14
PALBOCICLIBUM - P.O. 1 MG	1 330	59 487 574,78	2,35
RIBOCICLIBUM - P.O. 1 MG	2 350	82 144 016,05	0,42
PERTUZUMABUM - INJ. 1 MG	3 483	247 975 421,96	21,04
SACITUZUMABUM GOVITECANUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	47	1 729 458,59	19,28
TALAZOPARIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	5	76 200,12	423,33
TRASTUZUMABUM - INJ. 1 MG	3 034	19 527 055,18	1,76
TRASTUZUMABUM - S.C. 1 MG	5 231	107 369 677,51	4,25
TRASTUZUMABUM EMTANSINUM - INJ. 1 MG	1 583	120 683 792,93	42,53

Łącznie w 2022 roku dostępnych było 11 substancji czynnych, z których trastuzumab był dostępny jako postać dożylna, podskórna oraz w połączeniu z emtanzyną. Największe koszty były generowane przez refundację pertuzumabu u 3,5 tys. pacjentów, na drugim miejscu pod względem rocznej wartości refundacji był trastuzumab w połączeniu z emtanzyną, który zastosowano u 1,6 tys. pacjentów.

3.3.6. Opinie ekspertów klinicznych

prof. Piotr Potemski, KW w dz. onkologii klinicznej

Oceniany produkt moim zdaniem zastąpi skojarzenie pertuzumabu i trastuzumabu podawanych oddzielnie dożylnie u niemal wszystkich pacjentów, którzy będą otrzymywać taką terapię zarówno w leczeniu przedoperacyjnym jak i leczeniu choroby przerzutowej/zaawansowanej. Oceniam, że formę podskórną zamiast form dożylnych będzie otrzymywać co najmniej 90-95% leczonych. Wyjątek będą stanowić pacjenci mający miejscowe działania niepożądane po podaniu ocenianego preparatu – tacy pacjenci powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia pertuzumabem i trastuzumabem podawanymi dożylnie – w tabeli w pkt 10 zaproponowałem odpowiedni zapis (patrz uwagi do programu lekowego, rozdział 8. *Uwagi do zapisów programu lekowego*, przyp. analityka).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 16.08.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej. Z uwagi na specyfikę analizowanego problemu decyzyjnego, tj. wnioskowane wprowadzenie do refundacji nowej postaci obecnie stosowanej i refundowanej terapii antyHER2 pertuzumabem i trastuzumabem, w wytycznych poszukiwano zaleceń dotyczących drogi podania/postaci terapii anty-HER2 we wnioskowanych wskazaniach.

Przeszukano następujące źródła:

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

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

Tabela 14. Przegląd zaleceń dotyczących drogi podania terapii pertuzumab + trastuzumab u chorych na HER2-dodatniego raka piersi wczesnego (leczenie neoadiuwantowe) i zaawansowanego (I linia leczenia systemowego)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane dotyczące drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem
Rekomendacje polskie	
PTOK 2020	<p><u>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wczesny rak piersi, leczenie okołoperacyjne: trastuzumab należy podawać IV lub SC; w odniesieniu do pertuzumabu uwzględniono podanie IV • zaawansowany rak piersi: w schematach stosowanych w I linii uwzględniono wyłącznie postaci IV trastuzumabu i pertuzumabu <p><u>Jakość naukowych dowodów:</u></p> <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C — Wskazania określone indywidualnie</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
NCCN 2023	<p><u>Wytyczne postępowania klinicznego w raku piersi</u></p> <p>Dodatkowe uwagi dla osób otrzymujących systemową terapię celowaną HER2.</p> <p>Preparat zawierający pertuzumab, trastuzumab i hialuronidazę-zzxf* do stosowania we wstrzyknięciach podskórnych może być stosowany w każdym wskazaniu, w którym dożylnie preparaty pertuzumabu i trastuzumabu są podawane w ramach leczenia systemowego; pertuzumab i trastuzumab z hialuronidazą-zzxf do stosowania we wstrzyknięciach podskórnych podawane są w innych dawkach i w inny sposób niż produkty dożylnie (zalecenie dotyczy zarówno schematów terapii przedoperacyjnej jak i zaawansowanego raka piersi).</p> <p>* nazwa produktu leczniczego Phesgo w USA brzmi: „pertuzumab, trastuzumab, hialuronidaza-zzxf”; w ChPL obowiązującej w UE hialuronidaza wymieniana jest natomiast wyłącznie wśród substancji pomocniczych</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane dotyczące drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem
	<p><u>Kategoria dowodów i konsensusu NCCN:</u></p> <p>1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</p> <p>2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</p> <p>2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</p> <p>3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>
NICE 2021	Brak odniesienia do postaci/drogi podania zalecanych terapii anti-HER2.
ESMO 2019/2021	
ASCO 2018/2021	

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

3.5. Refundowane technologie medyczne

Tabela 15. Refundowane technologie opcjonalne [zł]

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	UCZ	CHB	WLF	
1147.0, pertuzumabum					
pertuzumabum	Perjeta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg	11 016,00	11 566,80	11 566,80	program lekowy B.9.FM
1082.0, trastuzumabum					
trastuzumabum (SC)	Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg/5 ml	6 925,50	7 271,78	2 786,98	program lekowy B.9.FM
trastuzumabum (IV)	Herceptin, proszek do przygotowania konc. do inf. 150 mg	2 678,40	2 812,32	952,22	katalog chemioterapii C.86.b
	Kanjinti, proszek do sporządzania konc. do inf, 150 mg	906,88	952,22	952,22	katalog chemioterapii C.86.a, C.86.b
	Kanjinti, proszek do sporządzania konc. do inf, 420 mg	2 539,25	2 666,21	2 666,21	
	Ogivri, proszek do sporządzania konc. do inf, 150 mg	1 249,56	1 312,04	952,22	
	Ogivri, proszek do sporządzania konc. do inf, 420 mg	2 716,70	2 852,54	2 666,21	
	Trazimera, proszek do sporządzania konc. do inf, 150 mg	842,40	884,52	884,52	
	Trazimera, proszek do sporządzania konc. do inf, 420 mg	3 126,60	3 282,93	2 666,21	
Zercepac, proszek do sporządzania konc. do inf, 150 mg	972,00	1 020,60	952,22		

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • pertuzumab IV + trastuzumab IV; • pertuzumab IV + trastuzumab SC <p>– w skojarzeniach z chemioterapią, identycznych do zdefiniowanych dla wnioskowanej interwencji (tj. w skojarzeniu ze standardową chemioterapią neoadiuwantową u chorych na wczesnego raka piersi oraz w skojarzeniu z docetakselem w I linii leczenia choroby zaawansowanej)</p>	<p>Phesgo będzie stanowić dodatkową opcję skojarzonej terapii pertuzumabem i trastuzumabem, dokładnie w tych samych wskazaniach, w których oba wymienione leki anty-HER2 są obecnie refundowane. Wobec tego terapia wnioskowanym lekiem będzie zastępować wyłącznie terapię skojarzoną pertuzumab + trastuzumab prowadzoną z zastosowaniem obecnie refundowanych produktów jednoskładnikowych.</p> <p>Obecnie wykaz obejmuje 1 produkt zawierający pertuzumab, w postaci do infuzji dożylnych (IV) oraz 11 produktów zawierających trastuzumab, w tym 10 przeznaczonych do infuzji IV i 1 do wstrzykiwań SC (...).</p>	<p>Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wyboru komparatora.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Phesgo, preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach (FDC, ang. fixed-dose combination), w postaci do wstrzyknięć podskórnych (SC, ang. subcutaneous), w populacji chorych na wczesnego lub zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi. Ponadto w AKL wskazano, że poza oceną skuteczności i bezpieczeństwa analiza kliniczna obejmuje porównawczą ocenę profilu farmakokinetycznego oraz ocenę dodatkowych korzyści związanych z nową drogą podania.

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

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

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline przez Pubmed, EMBASE przez Elsevier oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

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

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

- badanie FeDeriCa (Tan 2021, Wang 2021, Im 2021);
- badanie PHranceSCa (O'Shaughnessy 2021, EU CTR 2018-002153-30 NCT03674112).

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

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Tabela 18. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>FeDeriCa</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche i Genentech</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, przeprowadzone w schemacie grup równoległych</p> <p>Interwencja: pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych – preparat złożony; dawka nasycająca 1200/600 mg, dawki podtrzymujące 600/600 mg, stosowane co 3 tygodnie</p> <p>Komparator: pertuzumab + trastuzumab do wlewów dożylnych – osobne preparaty; dawka nasycająca 840 mg + 8 mg/kg, dawki podtrzymujące 420 mg + 6 mg/kg</p> <p>Schemat leczenia: terapia neoadjuwantowa (8 cykli chemioterapii, w tym w cyklach 5-8 dodanie terapii anty-HER2) + leczenie chirurgiczne + 14 cykli terapii adjuwantowej anty-HER2 i pooperacyjna hormonoterapia u chorych z guzami ER i/lub PgR-dodatnimi +/- radioterapia.</p> <p>Chemioterapia stosowana wg wyboru lekarza przed randomizacją, przedoperacyjnie. Stosowano jeden z dwóch schematów opartych na antracyklinach i taksanach (ddAC – dokсорubicyna + cyklofosfamid + paklitaksel; AC – dokсорubicyna + cyklofosfamid + docetaksel).</p> <p>Analiza danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność: ITT farmakokinetyka: <i>per protocol</i> bezpieczeństwo: <i>per protocol</i> <p>Okres obserwacji (dostępne dane):</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena farmakokinetyki – 7. cykl leczenia neoadjuwantowego ocena skuteczności i bezpieczeństwa – od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego (8 cykli, w tym 4 anty-HER2) do zakończenia leczenia operacyjnego aktualizacja analizy bezpieczeństwa – dodatkowe 12 mies. względem analizy głównej <p>Liczba pacjentów (ITT): 500 osób, w tym 248 w grupie interwencji i 252 w grupie komparatora</p>	<p>Kryteria włączenia (główne):</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat, rozpoznanie inwazyjnego raka piersi, HER2-dodatniego (3+ w IHC i/lub amplifikacja HER2 w ISH, przy stosunku liczby kopii genu HER2 do liczby sygnałów kopii chromosomu 17 ≥ 2) potwierdzony przez centralne laboratorium przed włączeniem do badania, rak miejscowo zaawansowany, zapałny (pod warunkiem możliwości wykonania biopsji gruboigłowej) lub wczesny, jednostronny, guz pierwotny > 2 cm średnicy lub zajęte węzły chłonne, znany stan receptorów hormonalnych, ECOG ≤ 1, LVEF $\geq 55\%$ w badaniu ECHO lub MUGA; <p>Kryteria wykluczenia (główne):</p> <ul style="list-style-type: none"> rak piersi przerzutowy (stadium IV), wieloośrodkowy rak piersi, o ile wszystkie guzy nie są HER2-dodatnie, obustronny rak piersi, inwazyjny rak piersi w wywiadzie, wcześniejsze leczenie systemowe, stosowane jako terapia lub prewencja raka piersi lub radioterapia onkologiczna, ciężkie schorzenia kardiologiczne lub inne poważne choroby układowe, mogące powodować zakłócenia w prowadzeniu zaplanowanego leczenia raka piersi, upośledzona czynność wątroby, nerek lub szp. kr. kostnego. 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> minimalne stężenie pertuzumabu w surowicy (C_{trough} pertuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8); <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> minimalne stężenie trastuzumabu w surowicy (C_{trough} trastuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8); całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR – ang. total pathological complete response); odpowiedź kliniczna (całkowita lub częściowa); bezpieczeństwo. <p>Eksploacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> maksymalne stężenie pertuzumabu w surowicy (C_{max} pertuzumabu); czas do osiągnięcia C_{max} pertuzumabu (T_{max} pertuzumabu); pole pod krzywą stężenia pertuzumabu w surowicy w dniach 0-21 (AUC 0-21 pertuzumabu); maksymalne stężenie trastuzumabu w surowicy (C_{max} trastuzumabu); czas do osiągnięcia C_{max} trastuzumabu (T_{max} trastuzumabu); pole pod krzywą stężenia trastuzumabu w surowicy w dniach 0-21 (AUC 0-21 trastuzumabu).
<p>PHranceSCa</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne II fazy z randomizacją, bez zaślepienia, przeprowadzone w schemacie naprzemiennym (<i>cross-over</i>).</p> <p>Interwencja: pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych – preparat złożony; dawka nasycająca 1200/600 mg, dawki podtrzymujące 600/600 mg, stosowane co 3 tygodnie; 3 cykle</p>	<p>Kryteria włączenia (główne)</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat, rozpoznanie inwazyjnego raka piersi HER2-dodatniego (3+ w IHC i/lub amplifikacja HER2 w ISH, przy stosunku liczby kopii genu HER2 do liczby sygnałów kopii chromosomu 17 ≥ 2, ocena lokalna), 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych wskazujących terapię podskórną pertuzumab/trastuzumab jako terapię preferowaną odpowiedzi na pytanie 1 kwestionariusza PPQ. <p>Drugorzędowe:</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Komparator: pertuzumab + trastuzumab do wlewów dożylnych – osobne preparaty; dawka nasycająca 840 mg + 8 mg/kg, dawki podtrzymujące 420 mg + 6 mg/kg; 3 cykle</p> <p>Schemat leczenia: poza badaniem neoadiuwant pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia oraz radykalne leczenie chirurgiczne, a następnie w ramach badania 6 cykli leczenia adjuwantowego (faza <i>cross-over</i>) + pozostałe cykle leczenia adjuwantowego (do dopełnienia 18 cykli terapii anty-HER2). Pooperacyjnie dozwolone było stosowanie hormonoterapii i/lub radioterapii.</p> <p>Leczenie anty-HER2 w fazie <i>cross-over</i> badania stosowano w sekwencji zgodnej z wynikiem randomizacji do grup: Grupa A: PERT IV+TRAS IV (cykl 1-3) → PERT/TRAS SC (cykl 4-6); Grupa B: PERT/TRAS SC (cykl 1-3) → PERT IV+TRAS IV (cykl 4-6).</p> <p>Analiza danych: ocena drogi podania: mITT (kwestionariusze PPQ, TASQ, HCPQ) bezpieczeństwo: per protocol</p> <p>Okres obserwacji (dostępne dane): 6 cykli leczenia adjuwantowego</p> <p>Liczba pacjentów Grupa A – 80 osób Grupa B – 80 osób</p>	<ul style="list-style-type: none"> rak piersi zapalny, miejscowo-zaawansowany lub wczesny, ukończenie leczenia neoadiuwantowego pertuzumabem i trastuzumabem oraz chemioterapii neoadiuwantowej, następnie leczenia chirurgicznego raka piersi; leczenie adjuwantowe w ramach badania mogło być rozpoczęte po upływie ≥ 2 tyg. od leczenia chirurgicznego, ale ≤ 9 tyg. od podania ostatniej dawki systemowego leczenia neoadiuwantowego, znany stan receptorów hormonalnych, ECOG 0 lub 1, brak dowodów występowania nowotworu resztkowego, miejscowo zaawansowanego lub prze-rzutowego po leczeniu chirurgicznym, LVEF $\geq 55\%$ w badaniu ECHO lub MUGA; <p>Kryteria wykluczenia (główne):</p> <ul style="list-style-type: none"> rak piersi przerzutowy (stadium IV), wcześniejsze leczenie systemowe, stosowane jako terapia lub prewencja raka piersi, z wyjątkiem neoadiuwantowej terapii pertuzumabem i trastuzumabem oraz chemioterapii zastosowanych w leczeniu aktualnie leczonego raka piersi, ciężkie schorzenia kardiologiczne lub inne poważne choroby układowe, mogące powodować zakłócenia w prowadzeniu zaplanowanego leczenia raka piersi, komorowe zaburzenia rytmu serca lub czynniki ryzyka takich zaburzeń w wywiadzie, upośledzona czynność wątroby, nerek lub szp ku kostnego. 	<ul style="list-style-type: none"> określenie siły i przyczyn preferencji wobec terapii wskazanej w odp. na pyt. 1 kwestionariusza PPQ (pytania 2 i 3 PPQ); wyбір terapii do kontynuacji leczenia adjuwantowego; wpływ drogi podania na jakość życia (kwestionariusz TASQ); ocena drogi podania przez personel medyczny (kwestionariusz HCPQ); wpływ drogi podania na jakość życia związaną ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 Global Health Status); bezpieczeństwo.

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

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Tabela 19. Ocena jakości badań przeprowadzona przez wnioskodawcę przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration

Domena	Badanie FeDeriCa	Badanie PHranceSCa
Procedura randomizacji	Niskie	Niskie
Utajnienie randomizacji	Niskie	Niskie
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie	Niskie
Zaślepienie oceny wyników	Niskie/Średnie	Średnie
Niekompletność wyników	Niskie	Niskie
Selektywna prezentacja wyników	Niskie	Niskie

Ograniczenia badań według wnioskodawcy (rozdział 11 AKL wnioskodawcy):

- W żadnym z dostępnych badań z randomizacją nie zastosowano zaślepienia, co mogło w pewnym (niejasnym) stopniu wpłynąć na wyniki oceny niektórych punktów końcowych, w szczególności w ocenie bezpieczeństwa i ocenie pozaklinicznych korzyści z nowej drogi podania; (...)
- Z analizy farmakokinetycznej w badaniu FeDeriCa wykluczono 18% pacjentek (analiza per protocol, odpowiednio do typu testowanej hipotezy, tj. non-inferiority). W oszacowaniu próby uwzględniono jednak nie tylko pierwszo- i drugorzędowy cel badania (parametry farmakokinetyczne), ale również ocenę skuteczności (pCR), w związku z czym do badania włączono 500, zamiast minimalnej wymaganej liczby 260 chorych. Populacja analizy farmakokinetycznej, po wykluczeniu chorych, w przypadku których doszło do naruszenia protokołu oceny parametrów farmakokinetycznych, liczyła 409 osób, znacznie powyżej wymaganego minimum 260 pacjentek – wobec czego zakładana moc statystyczna testu hipotezy non-inferiority ($\geq 80\%$) została zachowana.
- Dla punktów końcowych oceny wpływu drogi podania na jakość życia chorych (w 5 domenach kwestionariusza TASQ, badanie PHranceSCa) nie określono wartości minimalnych różnic istotnych klinicznie.
- Wyniki oceny zmian HRQoL w okresie leczenia (Global Health Status) przedstawiono w publikacji jedynie na wykresie; nie podano średnich wartości zmian w porównywanych fazach leczenia; niemniej przedstawiony wykres potwierdza ocenę autorów publikacji o niewielkich zmianach i zbliżonych wartościach tego parametru w porównywanych grupach/fazach leczenia.
- Oba włączone do przeglądu RCTs są badaniami w toku – w obu zaplanowano długoterminową ocenę skuteczności (w tym iDFS i OS), w okresie obserwacji min. 3 lat po ukończeniu leczenia i wyniki te nie są jeszcze dostępne; należy jednak mieć na uwadze, że wyniki obu badań w zakresie ich celów głównych (pierwszorzędowych punktów końcowych) są dostępne i zostały uwzględnione w analizie własnej; punkty końcowe podlegające dalszej ocenie są natomiast drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Dostępne wyniki w zakresie oceny skuteczności są obecnie ograniczone do tzw. wyników surogatowych (całkowita odpowiedź patologiczna i odpowiedź kliniczna w badaniu FeDeriCa). Niemniej, jak podkreślono m.in. w sprawozdaniu oceniającym EMA (EPAR Phesgo 2020), uzyskanie pCR, ocenianej wg definicji przyjętej w badaniu (ypT0/is ypN0) stanowi dobry predyktor całkowitego przeżycia w najbardziej agresywnych postaciach wczesnego raka piersi, w tym w raku HER2-dodatnim.
- W ocenie pozaklinicznych korzyści związanych z drogą podania z perspektywy chorych i personelu medycznego wykorzystano kwestionariusze (PPQ, TASQ, HCPQ), które nie zostały poddane formalnej walidacji (nie zidentyfikowano opublikowanych danych na ten temat) i dla których nie określono wartości minimalnych różnic istotnych klinicznie.
- Po ukończeniu randomizowanej fazy cross-over w badaniu PHranceSCa w fazie kontynuacji leczenia trastuzumabem i pertuzumabem IV otrzymało, w rezultacie własnego wyboru, tylko 21 pacjentek, a 137 kontynuowało terapię w postaci FDC. Taka dysproporcja liczby chorych leczonych porównywanymi terapiami stanowi potwierdzenie odczuwalnych z perspektywy pacjentek korzyści z postaci FDC, niemniej ogranicza możliwość wyprowadzania wniosków porównawczych z dłuższego okresu leczenia w fazie nierandomizowanej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

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

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdział 11 AKL wnioskodawcy):

- *Wnioski z analizy własnej opierają się na dwóch poprawnie przeprowadzonych badaniach z randomizacją, których wyników, z uwagi na odrębność ocenianych punktów końcowych i analizowanych etapów leczenia oraz okresów obserwacji, nie poddano jednak metaanalizie. Moc wykrycia różnic w zakresie poszczególnych punktów końcowych w analizie klinicznej nie została więc zwiększona względem pojedynczego badania, z drugiej jednak strony włączone badania dostarczają dzięki swojemu zróżnicowaniu szerszego zakresu informacji: oceniono liczne punkty końcowe, odnoszące się do skuteczności, bezpieczeństwa terapii w skojarzeniu i bez skojarzenia z CTH, ekspozycji na leki i pozaklinicznych korzyści z nowej drogi podania, zarówno z perspektywy pacjentek jak i personelu medycznego.*
- *Nie zidentyfikowano badań pierwotnych, w których stosowano SC-FDC-PH u chorych na zaawansowanego (przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego) HER2-dodatniego raka piersi, co w pewnym stopniu ogranicza wiarygodność zewnętrzną analizy klinicznej. Ograniczenie dostępnych danych wynika ze specyfiki problemu decyzyjnego, jaką jest ocena nowej postaci/drogi podania już znanej, długotrwale stosowanej terapii. W takim przypadku kluczowe i wystarczające jest wykazanie, że podanie leków w nowej postaci nie pogarsza ekspozycji na zastosowane substancje czynne – co w przypadku ocenianej interwencji wykazano w sposób wiarygodny w próbie chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Wnioski z tej oceny mogą być ekstrapolowane na pozostałe wskazania, w których zarejestrowana i stosowana jest terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem, z zastosowaniem standardowych (jednoskładnikowych) postaci tych leków. Analogiczne podejście zostało uprzednio zastosowane w ocenie podskórnej postaci trastuzumabu (Herceptin SC), zarówno przed rejestracją, jak i refundacją tego leku w Polsce.*
- *Nie zidentyfikowano badań pierwotnych bezpośrednio porównujących terapię postacią SC-FDC-PH do terapii realizowanej pertuzumabem IV w skojarzeniu z trastuzumabem SC (postać trastuzumabu stosowana i refundowana w Polsce w docelowej populacji wnioskowanego programu), co w pewnym stopniu ogranicza wiarygodność zewnętrzną analizy klinicznej. Należy jednak zauważyć, że pod względem drogi podania i dawek terapia pertuzumab IV + trastuzumab SC jest bardziej zbliżona do ocenianej interwencji niż dostępny w badaniach klinicznych komparator pertuzumab IV + trastuzumab IV (różnią się tylko drogą podania pertuzumabu). Wobec tego uzasadnione jest przyjęcie założenia, że pod względem profilu farmakokinetycznego, skuteczności i bezpieczeństwa terapia pertuzumab IV + trastuzumab SC jest jeszcze bardziej zbliżona do SC-FDC-PH niż dostępny komparator IV-P+H. (...).*
- *Ocena stosowania SC-FDC-PH w ramach badania neoadiuwantowego, przeprowadzona w RCT FeDeriCa, obejmowała stosowanie leków anti-HER2 wyłącznie ze schematami chemioterapii opartymi na antracyklinach i taksanach; protokół badania nie dopuszczał natomiast stosowania innej standardowej opcji CTH z udziałem karboplatyny (z powodu dodatkowych trudności, które pojawiłyby się w analizie farmakokinetycznej, ze względu na odmienną liczbę cykli tego schematu); niemniej z uwagi na identyczny skład porównywanych terapii SC-FDC-PH i IV-P+H pod względem stosowanych substancji czynnych i przy wykazanej w tym samym badaniu porównywalnej ekspozycji na substancje czynne, potencjalny wpływ tego ograniczenia na wiarygodność zewnętrzną analizy jest niewielki. Dodatkowo chore leczone przedoperacyjnie trastuzumabem i pertuzumabem także w schemacie z karboplatyną uwzględniano w badaniu PHranceSCa (blisko 30% próby).*
- *W badaniu PHranceSCa porównanie terapii SC-FDC-PH do IV-P+H w leczeniu wczesnego raka piersi przeprowadzono w etapie leczenia adiuwantowego, w którym terapia skojarzona pertuzumabem z trastuzumabem nie jest obecnie w Polsce objęta refundacją; tego etapu leczenia nie obejmuje także wniosek o refundację leku Phesgo – co stanowi ograniczenie wiarygodności zewnętrznej. Z uwagi jednak na specyfikę rozpatrywanego problemu decyzyjnego, polegającego na ocenie nowej drogi podania znanej terapii (bez oceny nowych substancji czynnych) uznano, że dopuszczalna jest ekstrapolacja wniosków na populację docelową programu, zwłaszcza w zakresie oceny dodatkowych korzyści z drogi podania, która nie weszła w zakres badania FeDeriCa; ponadto do badania PHranceSCa włączano chore należące do populacji wnioskowanej (chore na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi), różnica pomiędzy przedmiotowym wnioskiem a badaniem dotyczy wyłącznie okresu leczenia.*
- *Ocena korzyści pozaklinicznych z terapii pertuzumab/trastuzumab FDC, związanych ze zmianą drogi podania, została przeprowadzona wyłącznie w etapie leczenia adiuwantowego (badanie PHranceSCa). Brak jest obecnie analogicznej oceny w leczeniu neoadiuwantowym i leczeniu I linii choroby zaawansowanej. (...)*

- *Wiarygodność interpretacji statystycznej wyników analiz własnych, dotyczących istotności względnych i bezwzględnych parametrów EBM w ocenie bezpieczeństwa może być ograniczona, z uwagi na nieznaną moc wykrycia poszczególnych różnic oraz wielokrotne testowanie hipotez bez korekty zakładanego poziomu istotności.*
- Z uwagi na brak badań obserwacyjnych ograniczona jest możliwość oceny skuteczności praktycznej.

Komentarz analityków:

Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej przez wnioskodawcę, należy podkreślić, że w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań leku Phesgo stosowanego w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi. Ponadto nie odnaleziono badań, w których lek Phesgo porównano z terapią PERT IV + TRAS SC. W zakresie oceny skuteczności terapii lekiem Phesgo w porównaniu z terapią PERT IV+TRAS IV dostępne są jedynie wyniki dotyczące całkowitej odpowiedzi patologicznej i odpowiedzi klinicznej z okresu leczenia neoadjuwantowego. W ocenie dr Joanny Streb ankietowanej w 2021 roku, całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) jest klinicznie istotnym punktem końcowym w leczeniu neoadjuwantowym wczesnego HER-2 dodatniego raka piersi.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki dotyczące leczenia neoadjuwantowego

Skuteczność kliniczna

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

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

Tabela 20. Wyniki oceny skuteczności po leczeniu neoadjuwantowym z badania FeDeriCa

Punkt końcowy	PERT/TRAS SC n/N (%)	PERT IV + TRAS IV n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Całkowita odpowiedź patologiczna, pCR ²	148/248 (59,7%)	150/252 (59,5%)	1,00 (0,87; 1,16) p = 0,9721	0,00 (-0,08; 0,09) p = 0,9721
Odpowiedź kliniczna ³	206/248 (83,1%)	215/252 (85,3%)	0,97 (0,90; 1,05) p = 0,4903	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,4898

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

² Eradykacja inwazyjnego raka w piersi (brak inwazyjnej choroby resztkowej, dopuszczalna obecność raka in situ) i węzłach chłonnych, zgodnie z wynkiem oceny patologicznej (ocena miejscowa w ośrodku) materiału operacyjnego (ypT0/is, ypN0), z oceną mikroskopową, zgodnie z wytycznymi EMA i FDA dotyczących oceny pCR w badaniach klinicznych. Wynik w każdej z grup wyrażono jako odsetek pacjentów (95% CI) z odpowiedzią patologiczną spełniającą kryteria pCR

³ U chorych z guzem o wyjściowej średnicy >2 cm odpowiedź kliniczną klasyfikowano jako „całkowitą odpowiedź”, „częściową odpowiedź”, „stabilizację choroby” lub „progresję choroby”, a u chorych z mniejszymi guzami (zakwalifikowanymi do badania z uwagi na dodatni stan węzłów chłonnych) – jako „całkowitą odpowiedź”, „stabilizację choroby” lub „progresję choroby”; zgodnie z rutynową, lokalną praktyką, na podstawie badania fizykalnego piersi lub (dodatkowo) mammografii lub USG. Ocena odpowiedzi klinicznej była przeprowadzana w okresie leczenia neoadjuwantowego, przed każdym kolejnym cyklem terapii systemowej oraz – dodatkowo – przed leczeniem chirurgicznym (badanie fizykalne i mammografia). Wynik w każdej z grup wyrażono jako odsetek pacjentów, u których doszło do wystąpienia odpowiedzi klinicznej (całkowitej lub częściowej).

Ocena farmakokinetyczna

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

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

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

Tabela 21. Wyniki oceny farmakokinetycznej w 7. cyklu leczenia neoadjuwantowego z badania FeDeriCa

Punkt końcowy	Miara wyniku	PERT/TRAS SC		PERT IV + TRAS IV		GMR (90% CI)
		Wynik	N	Wynik	N	
Parametry farmakokinetyki pertuzumabu w 7 cyklu (przed dawką w cyklu 8)						
C _{trough} , µg/ml	Średnia (SD)	93,7 (31,5)	206	78,5 (26,8)	203	nd
	GM (%CV)	88,7 (33,6)	206	72,4 (34,1)	203	1,22 (1,14 ; 1,31)
C _{max} , µg/ml	Średnia (SD)	158 (40,1)	206	238 (85,0)	202	nd
T _{max} , dni	Średnia (SD)	4,35 (2,75)	206	0,35 (0,82)	202	nd
AUC ₀₋₂₁ , µg/ml/dzień	Średnia (SD)	2530 (663)	206	2520 (610)	202	nd
	GM (%CV)	2440 (26,2)	206	2440 (24,2)	202	1,00 (0,96 ; 1,05)
Parametry farmakokinetyki trastuzumabu w 7 cyklu (przed dawką w cyklu 8)						
C _{trough} , µg/ml	Średnia (SD)	61,6 (22,8)	206	47,1 (16,3)	203	nd
	GM (%CV)	57,5 (37,0)	206	43,2 (34,7)	203	1,33 (1,24 ; 1,43)
C _{max} , µg/ml	Średnia (SD)	116 (32,4)	206	180 (66,7)	202	nd
T _{max} , dni	Średnia (SD)	4,45 (2,71)	206	0,40 (1,66)	202	nd
AUC ₀₋₂₁ , µg/ml/dzień	Średnia (SD)	1780 (513)	206	1690 (406)	202	nd
	GM (%CV)	1700 (28,9)	206	1640 (24,0)	202	1,04 (0,99 ; 1,09)

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

Wyniki dotyczące leczenia adjuwantowego

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

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

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

Tabela 22. Wyniki w domenach kwestionariusza TASQ po 6 cyklach leczenia adjuwantowego w badaniu PHranceSCa

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

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

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

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

Tabela 23. Wyniki pytania 1 i 10 kwestionariusza TASQ po 6 cyklach leczenia adjuwantowego w badaniu PHranceSCa

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

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

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

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

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

Tabela 24. Wyniki kwestionariuszowej oceny preferencji postaci terapii po 6 cyklach leczenia adjuwantowego w badaniu PHranceSCa

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

Wybór terapii do kontynuacji leczenia

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

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

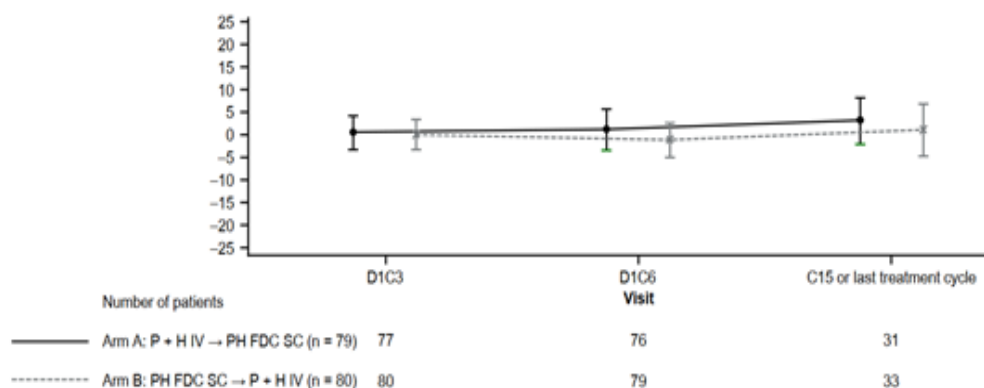
Tabela 25. Wyniki oceny wyboru terapii do kontynuacji leczenia adjuwantowego anty-HER2 po pierwszych 6 cyklach w badaniu PHranceSCa

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

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

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu leczenia na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL), w postaci średnich zmian wskaźnika EORTC QLQ-C30 Global Health Status względem wartości wyjściowej po pierwszym i drugim etapie fazy *cross-over* oraz do cyklu 15 lub zakończenia leczenia

adjuwantowego. Jak podają autorzy publikacji, notowane średnie zmiany były minimalne i porównywalne pomiędzy porównywanymi interwencjami.



Rysunek 1. Zmiana względem wartości początkowej średniego wyniku Global Health Status (badanie PHranceSCa)
Legenda: P+H IV – PERT IV + TRAS IV; PH FDC SC – PERT/TRAS SC

Pozostałe punkty końcowe opisane w AKL

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

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Phesgo oraz komparatorem, czyli terapią skojarzoną pertuzumabem i trastuzumabem podawaną dożylnie z osobnych produktów. Szczegółowe dane znajdują się w materiałach wnioskodawcy AKL str. 69-115.

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

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

Zgony

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

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

Tabela 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FeDeriCa – AEs prowadzące do zgonu

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

Zdarzenia niepożądane

W badaniu FeDeriCa odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane był porównywalny w obu badanych grupach, zarówno wśród chorych leczonych przedoperacyjnie, jak i pooperacyjnie. U pacjentów leczonych przedoperacyjnie nie odnotowano IS różnic w zakresie odsetka chorych, u których wystąpiło: zdarzenie niepożądane w stopniu 3-5, co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane, co najmniej 1 zdarzenie niepożądane związane z leczeniem anty-HER2 oraz zdarzenie niepożądane prowadzące do wycofania terapii anty-HER2. U pacjentów stosujących leczenie anty-HER2 po operacji, wyższy odsetek osób, u których wystąpiło ≥ 1 AE związane z leczeniem anty-HER2 był w grupie stosującej terapię podskórną w porównaniu z grupą stosującą terapię dożylną (różnica między grupami była IS). Dla pozostałych analizowanych kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic pomiędzy grupami.

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu FeDeriCa oraz w badaniu PHranceSCa

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

Badanie	Punkt końcowy	PERT/TRAS SC, n/N (%)	PERT IV + TRAS IV, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
terapia adjuwantowa	≥1 AE w stopniu 3-5	4/160 (2,5%)	6/160 (3,8%)	0,67 (0,19; 2,32) p = 0,5236	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5202
	≥1 ciężkie AE	2/160 (1,3%)	6/160 (3,8%)	0,33 (0,07; 1,63) p = 0,1744	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1508
	≥1 AE o podejrzanym związku z leczeniem	58/160 (36,3%)	30/160 (18,8%)	1,93 (1,32; 2,83) p = 0,0007	0,18 (0,08; 0,27) p = 0,0004
	AEs prowadzące do przerwania leczenia którymkolwiek z leków stosowanych w badaniu	1/160 (0,6%)	0/160 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,09) p = 0,5001	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4750

Predefiniowane zdarzenia niepożądane podlegające monitorowaniu

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

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

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

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

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

Tabela 28. Predefiniowane zdarzenia niepożądane podlegające monitorowaniu dla których odnotowano IS różnice pomiędzy badanymi grupami w badaniu FeDeriCa (Im 2021) oraz PHranceSCa

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

Zdarzenia niepożądane, dla których zaobserwowano IS różnicę pomiędzy badanymi grupami

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

Analiza zaktualizowana o dodatkowe 12 miesięcy wskazuje, iż zastosowanie terapii podskórnej wiązało się z IS niższym ryzykiem wystąpienia bezobjawowej, lub z łagodnymi objawami, dysfunkcji skurczowej lewej komory

(niewydolność serca w stopniu NYHA II), zdefiniowanej jako spadek LVEF o ≥ 10 p.p. do bezwzględnej wartości LVEF $< 50\%$, potwierdzonej w drugiej ocenie w porównaniu z terapią dożylną.

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

Tabela 29. Najważniejsze punkty końcowe związane z bezpieczeństwem, dla których zaobserwowano IS różnice pomiędzy grupami w badaniu FeDeriCa (populacja safety), analiza główna (Tan 2021) lub zaktualizowana po 12 mies. (Im 2021)

Rodzaj analizy w badaniu FeDeriCa	Kategoria punktu końcowego	Punkt końcowy	PERT/TRAS SC, n/N (%)	PERT IV + TRAS IV, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Analiza główna - neoadjuwant (Tan 2021)	Reakcje związane z podaniem	Reakcje układowe związane z wstrzyknięciem lub wlewem, związane z leczeniem, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia anty-HER2	3/248 (1,2%)	26/252 (10,3%)	0,12 (0,04; 0,38) p = 0,0004	-0,09 (-0,13; -0,05) p < 0,0001
		Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (raportowane w ramach kategorii AEs: reakcje związane z wlewem i z podaniem, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia)	32/248 (12,9%)	0/252 (0,0%)	66,04 (4,07; 1072,65) p = 0,0032	0,13 (0,09; 0,17) p < 0,0001
	Poważne zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość stopnia 3-4	3/248 (1,2%)	11/252 (4,4%)	0,28 (0,08; 0,98) p = 0,0467	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0309
Analiza zaktualizowana - neoadjuwant (Im 2021)	Bezpieczeństwo kardiologiczne	II-rzędowe zdarzenie kardiologiczne* – potwierdzone drugą oceną LVEF	2/248 (0,8%)	10/252 (4,0%)	0,20 (0,04; 0,92) p = 0,0384	-0,03 (-0,06; -0,01) p = 0,0196

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

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

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

Tabela 30. Najważniejsze punkty końcowe związane z bezpieczeństwem, dla których zaobserwowano IS różnice pomiędzy grupami w badaniu PHranceSCa (populacja safety, faza cross-over, adjuwant)

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

Kategoria punktu końcowego	Punkt końcowy	PERT/TRAS SC, n/N (%)	PERT IV + TRAS IV, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	równoległych w cyklach 1-3 i 4-6)				
	Miejscowa reakcja związana z wstrzyknięciem / wlewem w cyklach 4-6 po skrzyżowaniu grup (porównania grup równoległych w cyklach 1-3 i 4-6)	12/80 (15,0%)	0/80 (0,0%)	25,00 (1,51; 415,20) p = 0,0248	0,15 (0,07; 0,23) p = 0,0003

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

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

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

Tabela 31. Najczęściej występujące ($\geq 10\%$ w ≥ 1 z grup) zdarzenia niepożądane w 1 lub 2 stopniu nasilenia w badaniu FeDeriCa (populacja safety), analiza główna (Tan 2021), neoadiuwant

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

Zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA	Punkt końcowy	PERT/TRAS SC, n/N (%)	PERT IV + TRAS IV, n/N (%)	RR (95% CI) p =	RD (95% CI) p =
	Obwodowa neuropatia czuciowa	36/248 (14,5%)	34/252 (13,5%)	1,08 (0,70; 1,66) p = 0,7415	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7415
	Neuropatia obwodowa	27/248 (10,9%)	28/252 (11,1%)	0,98 (0,60; 1,61) p = 0,9362	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,9362
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Mięśnioból	52/248 (21,0%)	42/252 (16,7%)	1,26 (0,87; 1,82) p = 0,2200	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2181
	Ból stawu	38/248 (15,3%)	44/252 (17,5%)	0,88 (0,59; 1,31) p = 0,5191	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,5183
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	81/248 (32,7%)	96/252 (38,1%)	0,86 (0,68; 1,09) p = 0,2053	-0,05 (-0,14; 0,03) p = 0,2031
	Neutropenia	26/248 (10,5%)	44/252 (17,5%)	0,60 (0,38; 0,94) p = 0,0270	-0,07 (-0,13; -0,01) NNT = 15 (8; 108) p = 0,0236
	Leukopenia	13/248 (5,2%)	31/252 (12,3%)	0,43 (0,23; 0,79) p = 0,0073	-0,07 (-0,12; -0,02) NNT = 15 (9; 47) p = 0,0049
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	31/248 (12,5%)	46/252 (18,3%)	0,68 (0,45; 1,04) p = 0,0775	-0,06 (-0,12; 0,01) p = 0,0734
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	25/248 (10,1%)	36/252 (14,3%)	0,71 (0,44; 1,14) p = 0,1539	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1495
	Zmniejszona liczba neutrofilii*	27/248 (10,9%)	34/252 (13,5%)	0,81 (0,50; 1,30) p = 0,3749	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3728
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	32/248 (12,9%)	30/252 (11,9%)	1,08 (0,68; 1,73) p = 0,7349	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7349
	Krwawienie z nosa	27/248 (10,9%)	34/252 (13,5%)	0,81 (0,50; 1,30) p = 0,3749	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3728
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ból pozabiegowy	30/248 (12,1%)	23/252 (9,1%)	1,33 (0,79; 2,22) p = 0,2829	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2807
	Reakcja związana z wlewem	9/248 (3,6%)	33/252 (13,1%)	0,28 (0,14; 0,57) p = 0,0004	-0,09 (-0,14; -0,05) NNT = 11 (8; 22) p = 0,0001
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	38/248 (15,3%)	46/252 (18,3%)	0,84 (0,57; 1,24) p = 0,3817	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3801
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	19/248 (7,7%)	26/252 (10,3%)	0,74 (0,42; 1,31) p = 0,3018	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2984
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	37/248 (14,9%)	27/252 (10,7%)	1,39 (0,88; 2,21) p = 0,1620	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,1590

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy porównawczej w zakresie nieciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u $\geq 10\%$ chorych w ≥ 1 z grup badania PHranceSCa w fazie *cross-over*. W grupie leczonej terapią podskórną IS częściej niż w grupie otrzymującej leki dożylnie obserwowano wystąpienie co najmniej 1 nieciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Tabela 32. Najczęściej występujące ($\geq 10\%$ w fazie *cross-over*) nieciężkie zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA w badaniu PHranceSCa (populacja safety)

Zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA	Punkt końcowy	PERT/TRAS SC, n/N (%)	PERT IV + TRAS IV, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
≥ 1 nieciężkie AE*		77/160 (48,1%)	57/160 (35,6%)	1,35 (1,04; 1,76) p = 0,0251	0,13 (0,02; 0,23) NNH = 8 (5; 57) p = 0,0223
Urazy, zatruć i powikłania po zabiegach	Popromienne uszkodzenie skóry	17/160 (10,6%)	27/160 (16,9%)	0,63 (0,36; 1,11) p = 0,1091	-0,06 (-0,14; 0,01) p = 0,1031
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	36/160 (22,5%)	0/160 (0,0%)	73,00 (4,52; 1179,24) p = 0,0025	0,23 (0,16; 0,29) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	13/160 (8,1%)	16/160 (10,0%)	0,81 (0,40; 1,63) p = 0,5600	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5589

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

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa umieszczone w ChPL Phesgo

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności lewej komory (w tym zastoinowa niewydolność serca)

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

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

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

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

Ryzyko kardiologiczne powinno być dokładnie rozważone i wyważone w stosunku do potrzeb medycznych danego pacjenta przed zastosowaniem produktu leczniczego Phesgo z antracykliną. Działanie farmakologiczne leków ukierunkowanych na HER2 i antracyklin wskazuje, że można spodziewać się większego ryzyka

toksycznych działań na serce podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Phesgo i antracyklin w porównaniu z ich sekwencyjnym stosowaniem.

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

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

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

Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja

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

Gorączka neutropeniczna

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

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

Biegunka

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

Zdarzenia dotyczące płuc

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

EMA, FDA, URPL

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

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

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab i trastuzumab) w stałych dawkach w postaci do wstrzyknięć podskórnych:

- 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.

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów w porównaniu z pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie osobnych preparatów (osobno dla trastuzumabu podskórnego i dożylnego). Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), w terapii neoadiuwantowej 12-tygodniowy horyzont czasowy, w przypadku zaawansowanego raka piersi dożywni (20-letni).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Uwzględniono koszty leków i ich podania oraz diagnostyki i monitorowania.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Kategoria	Phesgo (PERT SC + TRAS SC)	PERT IV + TRAS SC	PERT IV + TRAS IV
	leczenie neoadiuwantowe eBC		
Koszt leczenia [zł]	z RSS: [redacted] bez RSS: [redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	-	z RSS: [redacted] bez RSS: [redacted]	z RSS: [redacted] bez RSS: [redacted]
	leczenie pierwszej linii mBC		
Koszt leczenia [zł]	z RSS: [redacted] bez RSS: [redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	-	z RSS: [redacted] bez RSS: [redacted]	z RSS: [redacted] bez RSS: [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Phesgo (PERT SC + TRAS SC) jest [redacted]

[redacted] W przypadku leczenia neoadiuwantowego różnica kosztów wynosi [redacted] z RSS [redacted]

bez RSS w porównaniu z PERT IV + TRAS SC oraz [REDACTED] z RSS [REDACTED] bez RSS w porównaniu z PERT IV + TRAS IV. Z kolei w przypadku leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka piersi różnica kosztów wynosi [REDACTED] z RSS [REDACTED] bez RSS w porównaniu z PERT IV + TRAS SC i [REDACTED] z RSS i [REDACTED] bez RSS w porównaniu z PERT IV + TRAS IV.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. W tabeli poniżej przedstawiony urzędowe ceny zbytu wynikające z art. 13 ust. 3 UoR. [REDACTED]

Tabela 34. Urzędowe ceny zbytu wynikające z art. 13 ust. 3 UoR [zł]

Kategoria	Cena wnioskowana z RSS	Cena wnioskowana bez RSS	leczenie neoadiuwantowe eBC		leczenie pierwszej linii mBC	
			UCZ z RSS	UCZ bez RSS	UCZ z RSS	UCZ bez RSS
Phesgo 1200/600 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Phesgo 600/600 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano m.in. zmianę masy ciała pacjentów, horyzontu czasowego czy kosztu dożylnego trastuzumabu (łącznie 14 scenariuszy). [REDACTED] Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (20-letni) lub 12-tygodniowy, w zależności od komparatora
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Założenia, technika analityczna, wybór komparatorów i struktura modelu prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca odnalazł dwie inne analizy ekonomiczne, w tym jedną CUA i jedną CMA, dotyczącą jednak porównania kosztów nielekowych. Ze względu na technikę analityczną wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Phesgo (pertuzumab/trastuzumab FDC do wstrzykiwań podskórnych) w terapii neoadiuwantowej HER2-dodatniego, wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi (eBC, z ang. early breast cancer) z wysokim ryzykiem wznowy, w skojarzeniu z chemioterapią oraz 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. Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika publicznego. W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy.

Warianty analizy opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o zmiany udziałów. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla ceny, liczby cykli, liczebności populacji, udziałów, masy ciała oraz pominięcia możliwości przełączenia pacjentek już leczonych PERT+TRAS na Phesgo.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja



W tym miejscu należy zwrócić uwagę, że w 2022 roku ze skojarzenia PERT+TRAST skorzystało łącznie **2 079 pacjentów**. Mając na uwadze powyższe populacja oszacowana przez wnioskodawcę jest prawdopodobna z zastrzeżeniem analizy dwóch ostatnich lat scenariuszy (rok 3 i 4).

Udziały

Prognozę poziomu zastępowania dotychczas stosowanych schematów leczenia przedoperacyjnego oraz leczenia pierwszej linii zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi (pertuzumab w skojarzeniu z dożylnym lub podskórnym trastuzumabem, stosowane w oddzielnych preparatach) przez wnioskowaną technologię (Phesgo) określono na podstawie [redacted]. Zgodnie z założeniami przyjętymi w wariantcie podstawowym, udział produktu Phesgo w populacji nowo włączonej do programu, wyniesie kolejno [redacted] w pierwszych czterech latach refundacji.

Koszty

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych: koszty lekowe, administracji leczenia, diagnostyki i monitorowania leczenia. Koszty przyjęto na podstawie dostępnych w domenie publicznej raportów i sprawozdań NFZ.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	████████	████████	████████	████████
Pacjenci, u których będzie stosowany Phesgo w scenariuszu nowym	████	████████	████████	████████

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

wariant	Perspektywa NFZ (████████)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
prawdopodobny	████████	████████	████████	████████
Scenariusz nowy				
minimalny	████████	████████	████████	████████
prawdopodobny	████████	████████	████████	████████
maksymalny	████████	████████	████████	████████
Koszty Phesgo				
minimalny	████████	████████	████████	████████
prawdopodobny	████████	████████	████████	████████
maksymalny	████████	████████	████████	████████
Koszty inkrementalne				
minimalny	████████	████████	████████	████████
prawdopodobny	████████	████████	████████	████████
maksymalny	████████	████████	████████	████████

Objęcie refundacją produktu leczniczego Phesgo w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.9.FM, spowoduje, że po uwzględnieniu ██████████ wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej spadną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno ██████████ w pierwszym roku analizy aż do ██████████ w roku czwartym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Phesgo, wynosi kolejno ██████████.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	w szacowaniu populacji wykorzystano [redacted], jednak nie przeprowadzono alternatywnego oszacowania potencjału populacji, gdzie liczba pacjentów spełniająca wszystkie kryteria kwalifikacji byłaby osiągnięta w krótszym czasie (rok III analizy wnioskodawcy obejmuje prawdopodobną liczbę pacjentów wchodzącą w roku I)
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	wykonano analizę w horyzoncie 4-letnim
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	wnioskodawca nie przedstawił analizy wykorzystania świadczeń nielekowych u pacjentów aktualnie będących kandydatami do leczenia, mimo iż byłyby to koszty prawdopodobnie nieróżniące
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	założenia zostały skonstruowane częściowo w oparciu o dane z badań klinicznych co może wiązać się z pewnymi ograniczeniami, nie przeprowadzono weryfikacji krzyżowej w oparciu o opinie ekspertów klinicznych lub lekarzy prowadzących pacjentów z populacji docelowej
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	wyбір komparatora jest spójny
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	wnioskowany lek nie jest aktualnie refundowany, na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się jego przyszła sprzedaż
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	dane są spójne
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	lek wydawany bezpłatnie
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	istniejąca grupa limitowa
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	NIE	przeprowadzono analizę wrażliwości, jednak przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były ograniczone szczegóły w rozdziale 6.3.2 <i>Wyniki analiz wrażliwości</i>

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB i/lub uzupełnieniu analiz.

Wnioskodawca wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet zwraca uwagę na oszacowanie tempa penetracji rynkowej przez produkt leczniczy Phesgo oraz jego udział docelowy. W związku z systematycznym spadkiem cen efektywnych dożylnego trastuzumabu, wynikającym z rosnącej konkurencji, podstawowa cena zaczerpnięta z danych NFZ może nie być aktualna w momencie podejmowania decyzji. Ponadto, ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących średniego czasu leczenia pertuzumabem w warunkach polskiego programu lekowego, rozkład czasu leczenia porównywanymi interwencjami przyjęto w analizie podstawowej w oparciu o dane z badań klinicznych (FeDe-riCa, CLEOPATRA).

Według analityków Agencji, zasadniczo głównym ograniczeniem jest sposób określenia udziałów technologii wnioskowanej – założenia zostały skonstruowane częściowo w oparciu o dane z badań klinicznych co może wiązać się z pewnymi ograniczeniami, nie przeprowadzono weryfikacji krzyżowej w oparciu o opinie ekspertów klinicznych lub lekarzy prowadzących pacjentów z populacji docelowej). Ponadto, w szacowaniu populacji wykorzystano [REDAKTOWANE], jednak nie przeprowadzono alternatywnego oszacowania potencjału populacji, gdzie liczba pacjentów spełniająca wszystkie kryteria kwalifikacji byłaby osiągnięta w krótszym czasie (rok III analizy wnioskodawcy obejmuje liczbę pacjentów wchodzącą potencjalnie w roku I).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające 19 alternatywnych scenariuszy. Względem analizy podstawowej wyniki inkrementalne wahają się od zmniejszenia o [REDAKTOWANE] w scenariuszu oznaczonym jako AW 4., w którym przyjęto maksymalną liczbę cykli leczenia neoadjuwantowego. Do największego zwiększenia wyniku o [REDAKTOWANE] dochodzi w scenariuszu oznaczonym jako AW 8., w którym przyjęto ambulatoryjne podanie Phesgo w cyklach bez jednoczesnej CTH.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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

. Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

prof. Piotr Potemski, KW w dz. onkologii klinicznej – uwaga dot. czasu leczenia w programie

„W przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu.” – **ta informacja jest powtórzona niżej i uszczegółowiona (chodzi wyłącznie o podawanie tych leków niezależnie) – proponuję usunąć ten punkt.**

„Jeżeli pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem podawane są niezależnie w przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu.” – **ta informacja wystarczy.**

„W przypadku terapii pertuzumabem i trastuzumabem w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, należy zakończyć leczenie po potwierdzeniu objawów niewydolności serca.” – **nie rozumiem celu tej informacji... Po pierwsze, jeśli występuje niewydolność serca (nie jej objawy) czyli zmniejsza się frakcja wyrzutowa lewej komory serca niekiedy leczenie anty-HER2 nie jest trwale kończone tylko przerywane zgodnie z ustalonymi zasadami; po drugie, mogą wystąpić także inne działania niepożądane np. odczyny alergiczne lub miejscowe. W tym ostatnim przypadku pacjent powinien mieć możliwość kontynuacji leczenia formami dożylnymi. Proponuję usunąć ten punkt**

„W przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii pertuzumabem i trastuzumabem podawanych w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, które w ocenie lekarza prowadzącego są związane z pertuzumabem i wymagają przerwania terapii należy zakończyć terapię preparatem złożonym i kontynuować terapię trastuzumabem podawanym niezależnie.”

Proponuję dodać kolejny punkt:

„**W przypadku wystąpienia miejscowych działań niepożądanych podczas terapii pertuzumabem i trastuzumabem podawanych w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, które w ocenie lekarza prowadzącego uniemożliwiają kontynuację terapii preparatem złożonym, należy kontynuować terapię pertuzumabem i trastuzumabem podawanymi niezależnie**”.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.08.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Phesgo*, *trastuzumab*, *pertuzumab*.

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

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

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

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

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

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla leku Phesgo (pertuzumab+trastuzumab)

Organizacja, rok	Rozpatrywane wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2021c	w skojarzeniu z chemioterapią <u>w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi</u>	Ocena wstrzymana Zgodnie z wnioskami panelu nadzorującego selekcję tematów ocen NICE (Topic Selection Oversight Panel) nowa postać aktualnie dostępnych leków zawierających substancję czynną pertuzumab lub trastuzumab w formie produktu złożonego do podawania podskórnego nie stanowi znaczącego rozszerzenia wskazań, co uzasadniałoby podjęcie oceny HTA w procedurze Technology Appraisal assessment. W związku z powyższym rozpoczęta ocena preparatu zawierającego pertuzumab i trastuzumab została zawieszona. Dostęp do rozpatrywanej terapii jest zarządzany i rutynowo zalecany w ramach NHS England and Improvement.
SMC 2021	w skojarzeniu z chemioterapią, <u>w leczeniu neoadiuwantowym</u> dorosłych chorych na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub <u>wczesnego</u> raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy lub adiuwantowym leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy; w skojarzeniu z docetakselem u dorosłych chorych z HER2-dodatnim <u>przerzutowym</u> lub miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym rakiem piersi, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej	Pozytywna z ograniczeniem Pertuzumab/trastuzumab (Phesgo) jest zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland, z ograniczeniami uprzednio nałożonymi na refundację pertuzumabu i trastuzumabu* i wyłącznie zgodnie z zatwierdzonym przez NHS Scotland programem dostępu (PAS – Patient Access Scheme) zapewniającym efektywność kosztową terapii lub w cenie katalogowej równej lub niższej. *Ograniczenia uprzednio nałożone przez SMC na refundację pertuzumabu i trastuzumabu, do których odwołano się również w rekomendacji dotyczącej Phesgo: - wczesny rak piersi - w leczeniu adiuwantowym refundacja pertuzumabu ograniczona do pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych, których uważa się za populację obciążoną wysokim ryzykiem nawrotu choroby ⁴ . - przerzutowy rak piersi – wykluczenie stosowania trastuzumabu w formie dożylniej i podskórnej w połączeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu pacjentek po menopauzie z hormonowrażliwym mBC, wcześniej nieleczonych trastuzumabem. ⁵
NCPE 2021	w skojarzeniu z chemioterapią <u>w leczeniu neoadiuwantowym</u> dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub <u>wczesnego</u> , z wysokim ryzykiem wznowy oraz w leczeniu adiuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy; w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi, <u>przerzutowego</u> lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia anty-HER2 ani chemioterapii z powodu choroby przerzutowej	Negatywna Pełna ocena HTA nie jest zalecana. NCPE nie rekomenduje refundacji leku Phesgo przy zaproponowanej cenie. W wyniku przeprowadzonych niejawnych negocjacji cenowych w grudniu 2022 r. lek został objęty refundacją we wskazaniach: w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadiuwantowym dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo-zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego, z wysokim ryzykiem wznowy oraz w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi, przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego, które nie otrzymywały wcześniej leczenia anty-HER2 ani chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.

⁴ Scottish Medicines Consortium (SMC). SMC2284, pertuzumab 420mg concentrate solution for infusion (Perjeta®), Roche Products Ltd. 07 August 2020. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5359/pertuzumab-perjeta-resub-final-august-2020docx-for-website.pdf> [dostęp: 09.11.2021]

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

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

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

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

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku Phesgo, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg oraz Phesgo, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę terapia produktem leczniczym Phesgo zarówno w dawce 600 mg + 600 mg jak i 600 mg + 1200 mg [redacted].
We wszystkich krajach produkt leczniczy Phesgo [redacted].

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 06.07.2023 r., znak PLR.4500.550.2023.APY, PLR.4500.551.2023.APY (data wpływu do AOTMiT 06.07.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Phesgo, pertuzumabum + trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10 ml, GTIN 07613326036191,
- Phesgo, pertuzumabum + trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 15 ml, GTIN 07613326036023

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego B.9 „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie pacjentów z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, kwalifikowanych do przedoperacyjnego (neoadiuwantowego) leczenia raka piersi oraz pacjentów z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, kwalifikowanych do leczenia I linii zaawansowanego raka piersi.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20 czerwca 2023 r. dla pacjentów we wnioskowanych wskazaniach dostępna jest obecnie refundowana terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem, jednakże stosowana z oddzielnych preparatów. Pertuzumab jest dostępny w postaci dożylniej (produkt Perjeta), a trastuzumab w postaci podskórnej (produkt Herceptin) i dożylniej (Herceptin, Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant, Trazimera, Zercepac).

Produkt Phesgo w analizowanych wskazaniach był przedmiotem oceny Agencji 2021 roku. Uzyskał pozytywną opinię RP oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT.

Problem zdrowotny

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

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

Rak piersi jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych wśród kobiet w Polsce. W 2020 r. rak piersi stanowił ok. 24% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory złośliwe i ponad 16% zgonów z powodu nowotworów złośliwych wśród płci żeńskiej bez ograniczeń wiekowych.

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

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. pacjenci objęci wskazaniem wnioskowanym mają już dostęp do refundowanej terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem w ramach programu lekowego B.9 Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50). Powyższe substancje czynne są obecnie refundowane w ramach oddzielnych preparatów do stosowania dożylnego (pertuzumab) oraz dożylnego i podskórnego (trastuzumab).

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

Skuteczność kliniczna i praktyczna

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Analiza bezpieczeństwa

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

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

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

W badaniu PHranceSCa nie odnotowano żadnych AEs prowadzących do zgonu.

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

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

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

- neutropenia lub gorączka neutropeniczna u chorych leczonych adjuwantowo: PERT/TRAS SC 12,5% vs PERT IV + TRAS IV 19,4%; RR=0,64, p=0,0366; RD=-0,07, NNT=15, p=0,0331;
- dysfunkcja serca w ≥ 3 stopniu nasilenia w całym okresie badania: PERT/TRAS SC 1,2% vs PERT IV + TRAS IV 4,8%; RR=0,25, p=0,0321; RD=-0,04, NNT=29, p=0,0187;
- reakcje układowe związane z wstrzyknięciem lub wlewem, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia anty-HER2: PERT/TRAS SC 1,2% vs PERT IV + TRAS IV 10,3%; RR=0,12, p=0,0004; RD=-0,09, NNT=11, p<0,0001;
- II-rzędowe zdarzenie kardiologiczne potwierdzone drugą oceną LVEF: PERT/TRAS SC 0,8% vs PERT IV + TRAS IV 4,0%; RR=0,2, p=0,0384; RD=-0,03, NNT=32, p=0,0196,
- niedokrwiłość stopnia 3-4: PERT/TRAS SC 1,2% vs PERT IV + TRAS IV 4,4%; RR=0,28, p=0,0467; RD=-0,03, NNT=32, p=0,0309.

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

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów w porównaniu z pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie osobnych preparatów (osobno dla trastuzumabu podskórnego i dożylnego). Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Phesgo (PERT SC + TRAS SC) jest

W przypadku leczenia neoadjuwantowego różnica kosztów wynosi z RSS bez RSS w porównaniu z PERT IV + TRAS SC oraz z RSS bez RSS w porównaniu z PERT IV + TRAS IV. Z kolei w przypadku leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka piersi różnica kosztów wynosi z RSS bez RSS w porównaniu z PERT IV + TRAS SC i z RSS bez RSS w porównaniu z PERT IV + TRAS IV.

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną.

Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Objęcie refundacją produktu leczniczego Phesgo w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.9.FM, spowoduje, że po uwzględnieniu wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej spadną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno w pierwszym roku analizy aż do w roku czwartym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Phesgo, wynosi kolejno

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające 19 alternatywnych scenariuszy. Względem analizy podstawowej wyniki inkrementalne wahają się od zmniejszenia o w scenariuszu oznaczonym jako AW 4., w którym przyjęto maksymalną liczbę cykli leczenia neoadjuwantowego. Do największego zwiększenia wyniku o dochodzi w scenariuszu oznaczonym jako AW 8., w którym przyjęto ambulatoryjne podanie Phesgo w cyklach bez jednoczesnej CTH.

Według analityków Agencji, zasadniczo głównym ograniczeniem jest sposób określenia udziałów technologii wnioskowanej – założenia zostały skonstruowane częściowo w oparciu o dane z badań klinicznych co może wiązać się z pewnymi ograniczeniami, nie przeprowadzono weryfikacji krzyżowej w oparciu o opinie ekspertów klinicznych lub lekarzy prowadzących pacjentów z populacji docelowej). Ponadto, w szacowaniu populacji

wykorzystano [REDAKTOWANE], jednak nie przeprowadzono alternatywnego oszacowania potencjału populacji, gdzie liczba pacjentów spełniająca wszystkie kryteria kwalifikacji byłaby osiągnięta w krótszym czasie (rok III analizy wnioskodawcy obejmuje liczbę pacjentów wchodzącą potencjalnie w roku I).

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

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

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

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

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

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy były zgodne z wymaganiami minimalnymi.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Zweryfikowane analizy były zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

EU CTR 2018-002153-30	Rekord badania PHranceSCa w europejskim rejestrze badań klinicznych (EU Clinical Trials Register). wersja wyników nr v1, opublikowane w dniu 4 marca 2021 r https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002153-30/results#resultContent/ [dostęp: 17.08.2023]
Im 2021	Im S, Tan AR, Mattar A, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection (PH FDC SC) plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (EBC): Safety results from the adjuvant phase of the randomised, open-label, multicentre phase 3 (neo)adjuvant FeDeriCa study. ESMO Breast Cancer Virtual Congress 2021, 05 May 2021, ePoster Display Session: 46P. Poster konferencyjny opublikowano w Annals of Oncology 2021 (32) (suppl_2): https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-breast-cancer-virtual-congress-2021/fixed-dose-combination-of-pertuzumab-and-trastuzumab-for-subcutaneous-injection-ph-fdc-sc-plus-chemotherapy-in-her2-positive-early-breast-cancer [dostęp: 17.08.2023]
O'Shaughnessy 2020a	O'Shaughnessy J, Sousa SP, Cruz J, Fallowfield LJ, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, et al. 800 Patient (pt) preference and satisfaction with the subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab (P) and trastuzumab (H) in pts with HER2-positive early breast cancer (HER2+ eBC): interim analysis of the open-label, randomised cross-over PHranceSCa study. Annals of oncology 2020; 31:S42. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36099-3/fulltext [dostęp: 17.08.2023]
O'Shaughnessy 2020b	O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, et al. 165MO Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study. Virtual ESMO Congress 2020. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)40283-2/fulltext [dostęp: 17.08.2023]
O'Shaughnessy 2021	O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, Klingbiel D, Messeri D, Alexandrou A, Trask P, Fredriksson J, Machackova Z, Stamatovic L; PHranceSCa study group. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. Eur J Cancer. 2021 Jul;152:223-232. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804921002148?via%3Dihub [dostęp: 17.08.2023]
Tan 2021	Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, De Laurentiis M, Pierga JY, Jung KH, Schem C, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. The lancet Oncology 2021; 22(1):85-97 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520305362?via%3Dihub [dostęp: 17.08.2023]
Wang 2021	Wang B, Deng R, Hennig S, Badovinac Crnjevic T, Kaewphluk M, Kagedal M, Quartino AL, Girish S, Li C, Kirschbrown WP. Population pharmacokinetic and exploratory exposure-response analysis of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer in the FeDeriCa study. Cancer Chemother Pharmacol. 2021 Sep;88(3):499-512. doi: 10.1007/s00280-021-04296-0. Epub 2021 Jun 9. Erratum in: Cancer Chemother Pharmacol. 2021 Sep 24. https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-021-04296-0 [dostęp: 17.08.2023]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2018	Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, Krop IE, Levinson J, Lin NU, Modi S, Patti DA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Winer EP, Davidson NE. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018 Sep 10;36(26):2736-2740. https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2018.79.2697 [dostęp: 17.08.2023]
ASCO 2021	American Society of Clinical Oncology (ASCO). ASCO special report: A guide to cancer delivery during the COVID-19 pandemic. Updated: July 29, 2021. https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.03399 [dostęp: 17.08.2023]
ESMO 2019	Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2019); 30: 1194-1220. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419312876?via%3Dihub [dostęp: 17.08.2023]
ESMO 2020	Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS, Elzayat M, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Gligorov J, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaufman B, Kaur R, Kiely BE, Kim SB, Lin NU, Mertz SA, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Prat A, Penault-Llorca F, Rugo HS, Sledge GW, Thomssen C, Vorobiof DA, Wiseman T, Xu B, Norton L, Costa A, Winer EP. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1623-1649. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32979513; PMCID: PMC7510449. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7510449/ [dostęp: 17.08.2023]
ESMO 2021	Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im SA, Krug D, Kunz WG, Loi S, Lorca FP, Ricke J, Robson M, Rugo HS, Saura C, Schmid P, Singer CF, Spanic T, Tolaney SM, Turner NC, Curigliano G, Loibl S, Paluch-Shimon S, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021 Oct 13:S0923-7534(21)04498-7.

G-BA 2021a	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pertuzumab/trastuzumab (breast cancer, HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer at high risk of recurrence, neoadjuvant), Resolution of the Federal Joint Committee. 15 July 2021, https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/644/#english [dostęp: 17.08.2023]
G-BA 2021b	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pertuzumab/trastuzumab (breast cancer, HER2-positive, metastatic or locally recurrent (unresectable), first-line, combination with docetaxel), Resolution of the Federal Joint Committee. 15 July 2021, https://www.g-ba.de/beschluesse/4931/ [dostęp: 17.08.2023]
HAS 2021	Haute Autorité de Santé (HAS). COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 24 MARS 2021 PHESGO 1200 mg/600 mg, solution pour injection PHESGO 600 mg/600 mg, solution pour injection, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19122_PHESGO_PIC_INS_AvisDef_CT19122.pdf [dostęp: 17.08.2023]
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines®), Breast Cancer, version 8.2021-August 13, 2021. National Comprehensive Cancer Network®.
NICE 2021a	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer overview. NICE Pathway last updated: 30 July 2021. http://pathways.nice.org.uk/pathways/early-and-locally-advanced-breast-cancer [dostęp: 17.08.2023]
NICE 2021b	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments. NICE guideline [NG161]. http://pathways.nice.org.uk/pathways/advanced-breast-cancer [dostęp: 17.08.2023]
NICE 2021c	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pertuzumab–trastuzumab with chemotherapy for treating HER2-positive breast cancer [ID2724], https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10592 [dostęp: 17.08.2023]
PTOK 2020	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B. (2020) Breast cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 16(5):207–260. https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/70991 [dostęp: 17.08.2023]
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium (SMC). Product update SMC2364, pertuzumab and trastuzumab 600mg/600mg and 1,200mg/600mg solution for injection (Phesgo®), Roche Products Limited. 04 June 2021. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6111/pertuzumab-plus-trastuzumab-phesgo-abbreviated-final-june-2021-amended-for-website.pdf [dostęp: 17.08.2023]
ZN 2021	Zorginstituut Nederland (ZN). Pakketadvies pertuzumab+trastuzumab (Phesgo®), 11 mei 2021, https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/05/11/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-pertuzumab-en-trastuzumab-phesgo [dostęp: 17.08.2023]

Pozostałe publikacje

ChPL Phesgo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Phesgo https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/phesgo-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu 17.08.2023]
--------------------	---