

Analiza Ekonomiczna

Phesgo[®] (pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi:

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

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

[REDACTED]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 17 czerwca 2025 r.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA EKONOMICZNA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Problem decyzyjny	13
2.1 Populacja	14
2.2 Oceniana interwencja.....	16
2.3 Komparatory.....	16
2.4 Efekty zdrowotne.....	18
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Phesgo i wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
3 Metodyka analizy ekonomicznej	27
3.1 Strategia analityczna.....	27
3.2 Perspektywa analizy.....	30
3.3 Horyzont czasowy.....	30
3.4 Długość cyklu modelu	31
3.5 Dyskontowanie	31
3.6 Schemat obliczeń w modelu	32
3.6.1 Charakterystyka kohorty (masa i powierzchnia ciała)	32
3.6.2 Czas trwania leczenia (TTOT).....	34
3.7 Ocena kosztów.....	37
3.7.1 Ceny jednostkowe leków.....	38
3.7.2 Dawkowanie leków	41
3.7.3 Koszty podania leków.....	42
3.7.4 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii	44
3.7.5 Zestawienie zbiorcze kosztów cyklu leczenia	45
4 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie	46
4.1 Analiza podstawowa	46
4.2 Deterministyczna analiza wrażliwości.....	48
5 Walidacja modelu.....	49

5.1.1	Walidacja wewnętrzna	49
5.1.2	Walidacja konwergencji	49
5.1.3	Walidacja zewnętrzna	50
6	Wyniki analizy podstawowej	50
6.1	Analiza minimalizacji kosztów (CMA).....	50
6.1.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	50
6.1.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	54
6.2	Wyniki analizy progowej	57
7	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	59
7.1	Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	60
7.2	Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	63
8	Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy	66
9	Dyskusja	67
10	Ograniczenia analizy	69
11	Wnioski końcowe	70
12	Załączniki.....	72
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	72
12.2	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	72
12.2.1	Metodyka.....	72
12.2.1.1	Cel.....	72
12.2.1.1	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	72
12.2.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych	73
12.2.2	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	75
12.2.3	Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA	77
12.3	Czas do zakończenia leczenia PERT+TRAS+DOC (wskazanie mBC)	77
	Spis Tabel.....	80
	Spis Wykresów	82
	Piśmiennictwo	83

Wykaz skrótów

AC	schemat podawania chemioterapii doksorubicyna, cyklofosfamid, docetaksel, z podaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu w 3-tygodniowych cyklach (z ang. <i>doxorubicin plus cyclophosphamide</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AW	analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna
AWB/BIA	analiza wpływu na budżet płatnika
BSA	średnia powierzchnia ciała (z ang. <i>Body Surface Area</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik użyteczności-kosztów (z ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
ddAC	schemat podawania chemioterapii doksorubicyna, cyklofosfamid, paklitaksel, z podaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu w 2-tygodniowych cyklach (z ang. <i>dose-dense doxorubicin plus cyclophosphamide</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOC	docetaksel
eBC	wczesny (nieprzerzutowy) rak piersi (z ang. <i>early breast cancer</i>)
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ER	receptory estrogenowe
FDC	stałe dawki preparatu (<i>fixed-dose combination</i>)
HER2	receptor o aktywności kinazy tyrozynowej, należący do rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>human epidermal growth factor receptor, type 2</i>)
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (z ang. <i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
IHC	badanie immunohistochemiczne

ISH	hybrydyzacja in situ
IV	preparat w postaci do podania dożylnego (z ang. <i>intravenous</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
mBC	zaawansowany (przerzutowy) rak piersi (z ang. <i>metastatic breast cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
pCR	całkowita odpowiedź patologiczna (z ang. <i>pathological Complete Response</i>)
PERT	pertuzumab
PgR	receptory progesteronowe
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
QALY	rok życia w pełnym zdrowiu / skorygowany jego jakością (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (z ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
SC	preparat w postaci do wstrzyknięć podskórnych (z ang. <i>subcutaneous</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
TRAS	trastuzumab
TTOT	czas trwania leczenia (z ang. <i>time to off treatment</i>)
UCZ	Urzędowa Cena Zbytu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WTP	próg opłacalności (z ang. <i>Willingness To Pay</i>)

Streszczenie

Cel

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

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

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

- Phesgo 1200 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań: jedna fiołka z 15 ml roztworu zawiera 1200 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumab,
- Phesgo 600 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań: jedna fiołka z 10 ml roztworu zawiera 600 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumab,

w populacji chorych na wczesnego lub zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi, w ramach programu lekowego „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Pełne zapisy projektu programu lekowego zostały przedstawione w analizie problemu decyzyjnego dla leku Phesgo (APD Phesgo 2025).

Niniejsza analiza jest zgodna z założeniami przyjętymi w analizie ocenianej przez AOTMiT w ramach zlecenia MZ 68/2023, przy czym główne zmiany obejmują aktualizację danych dotyczących liczby chorych otrzymujących pertuzumab w programie lekowym (zaktualizowane dane Wnioskodawcy), a także modyfikację kryteriów populacji docelowej oraz warunków finansowania produktu Phesgo.

Metodyka

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

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

terapia anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” (załącznik B.9. do aktualnego wykazu leków refundowanych; MZ 17/06/2025). Jedynie w przypadku populacji z zaawansowanym rakiem piersi, wnioskowane kryteria w zakresie **stanu sprawności ograniczono** zgodnie z dowodami klinicznymi dla pertuzumabu (badania CLEOPATRA) do chorych z ECOG 0-1, co stanowi **zawężenie wobec kryteriów obowiązującego programu** lekowego (B.9.FM.), w którym dopuszczono możliwość stosowania pertuzumabu także u chorych z ECOG 2.

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

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

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

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

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

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023).

Wyniki

Analiza z uwzględnieniem RSS dla Phesgo

Leczenie neoadiuwantowe eBC

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

(PERT IV+TRAS SC) i [REDACTED] zł (PERT IV+TRAS IV) w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę. Koszt leczenia produktem Phesgo jest [REDACTED] zł w porównaniu do schematu PERT IV+TRAS SC oraz [REDACTED] zł względem schematu PERT IV+TRAS IV.

Leczenie 1. linii mBC

Średni całkowity koszt leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi oszacowano na [REDACTED] zł (Phesgo), [REDACTED] zł (PERT IV+TRAS SC) i [REDACTED] zł (PERT IV+TRAS IV) w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę. Koszt leczenia produktem Phesgo jest [REDACTED] zł w porównaniu do schematu PERT IV+TRAS SC oraz [REDACTED] zł względem schematu PERT IV+TRAS IV. Tak duża różnica w kosztach terapii opartej na Phesgo względem terapii obecnie refundowanych u chorych z mBC wynika przede wszystkim z faktu, [REDACTED]

Analiza zbiorcza dla obu wskazań

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

Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej –

w każdym wariantcie AW leczenie z zastosowaniem Phesgo pozostawało najtańszą opcją leczenia zarówno wczesnego, jak i zaawansowanego raka piersi. Zakres oszczędności w wyniku zastosowania Phesgo zamiast komparatora wynosi odpowiednio:

- [REDACTED] zł (vs PERT IV+TRAS SC) i [REDACTED] zł (vs PERT IV+TRAS IV) w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi,
- [REDACTED] zł (vs PERT IV+TRAS SC) i [REDACTED] zł (vs PERT IV+TRAS IV) w leczeniu zaawansowanego raka piersi
- [REDACTED] zł względem ważonego komparatora (PERT IV+TRAS SC/IV) w łącznym wskazaniu (eBC+mBC).

Analiza bez uwzględnienia RSS dla Phesgo

Leczenie neoadiuwantowe eBC

W wariantcie podstawowym analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), koszt leczenia produktem Phesgo jest wyższy o [REDACTED] zł w porównaniu do schematu PERT IV+TRAS SC oraz wyższy o [REDACTED] zł względem schematu PERT IV+TRAS IV, w przeliczeniu na jedną pacjentkę.

Leczenie 1. linii mBC

Koszt leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi z zastosowaniem Phesgo jest wyższy o [REDACTED] zł w porównaniu do schematu PERT IV+TRAS SC oraz wyższy o [REDACTED] zł względem schematu PERT IV+TRAS IV.

Analiza zbiorcza dla obu wskazań

Koszt leczenia HER2-dodatniego raka piersi produktem Phesgo jest wyższy [REDACTED] zł w porównaniu do komparatora (PERT IV+TRAS SC/IV).

Analiza wrażliwości

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

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Phesgo.

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Phesgo jest mniej kosztowne od pertuzumabu i trastuzumabu w oddzielnych preparatach, niezależnie od formy podania trastuzumabu (dożylnie lub podskórnie) oraz wskazania (leczenie neoadiuwantowe wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oraz leczenie zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi), po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu Phesgo. [REDACTED] w analizie zbior-

czej dla obu wskazań i komparatorów oszacowano na ██████ zł/pacjentkę w wariancie z uwzględnieniem RSS.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Po podaniu produktu leczniczego Perjeta w schemacie PERT IV+TRAS SC lub PERT IV+TRAS IV, zalecana jest obserwacja pacjentki przez 30-60 minut po zakończeniu każdej infuzji pertuzumabu (okres obserwacji powinien być zakończony przed każdą następującą infuzją trastuzumabu). Następnie po podaniu trastuzumabu IV konieczna jest obserwacja chorej przez co najmniej 6 godzin po zakończeniu podawania dawki nasycającej oraz przez 2 godziny po zakończeniu podawania dawki podtrzymującej. Podsumowując, w przypadku zastąpienia dotychczas stosowanych terapii produktem leczniczym Phesgo, czas wymagany na obserwację chorej po podaniu terapii ulega znacznemu skróceniu, co wpływa na komfort pacjentki i poprawia organizację pracy zespołu medycznego.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

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

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

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

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

w populacji chorych na wczesnego lub zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi, w ramach programu lekowego „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Pełne zapisy projektu programu lekowego zostały przedstawione w analizie problemu decyzyjnego dla leku Phesgo (*APD Phesgo 2025*).

Niniejsza analiza jest zgodna z założeniami przyjętymi w analizie ocenianej przez AOTMiT w ramach zlecenia MZ 68/2023, przy czym główne zmiany obejmują aktualizację danych dotyczących liczby chorych otrzymujących pertuzumab w programie lekowym (zaktualizowane dane Wnioskodawcy), a także modyfikację kryteriów populacji docelowej oraz warunków finansowania produktu Phesgo.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Phesgo 2025*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

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

2.1 Populacja

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

- chore na wczesnego raka piersi: pacjentki (lub pacjenci) kwalifikowane do przedoperacyjnego (neoadiuwantowego) leczenia raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem, na podstawie rozpoznania nowotworu pierwotnie nieoperacyjnego, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego lub nowotworu pierwotnie operacyjnego jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 20 mm i obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych lub nie ma ekspresji receptorów ER i PgR, z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%, bez istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii anty HER2, w stanie sprawności 0 lub 1 wg kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
- chore na zaawansowanego raka piersi: pacjentki (lub pacjenci) kwalifikowane do leczenia I linii zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (jeśli wcześniej była stosowana terapia przedoperacyjna trastuzumabem +/- pertuzumabem lub uzupełniająca trastuzumabem, czas od jej zakończenia do nawrotu musi wynosić powyżej 12 miesięcy), na podstawie rozpoznania uogólnionego (stopień IV zaawansowania klinicznego) lub miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było u nich nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z obecnością przynajmniej jednej zmiany umożliwiającej ocenę odpowiedzi, z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%, w stanie sprawności 0 lub 1 wg kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG, bez istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii anty HER2 (APD Phesgo 2025).

Wnioskowana populacja chorych jest w większości zgodna z populacją, w której obecnie refundowana jest skojarzona terapia anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” (załącznik B.9. do aktualnego wykazu leków refundowanych; MZ 17/06/2025). Jedynie w przypadku populacji z zaawansowanym rakiem piersi, wnioskowane kryteria w zakresie **stanu sprawności ograniczono** zgodnie z dowodami klinicznymi dla pertuzumabu (badania *CLEOPATRA*) do chorych z ECOG 0-1, co stanowi **zawężenie wobec kryteriów obowiązującego programu** lekowego (B.9.FM.), w którym dopuszczono możliwość stosowania pertuzumabu także u chorych z ECOG 2.

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

- histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi,
- udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu ISH),
- wyjściowy (pierwotny) stopień zaawansowania: nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 20 mm i obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych lub nie ma ekspresji receptorów ER i PgR, lub nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego,
- stan sprawności 0-1 wg kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG.

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

- potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi: uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania),
- udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu ISH),
- możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST,
- stan sprawności 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia przedstawiono w projekcie opisu programu lekowego (APD *Phesgo 2025*).

2.2 Oceniana interwencja

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

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

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

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

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD *Phesgo 2025*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną

(komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

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

Wnioskowana technologia medyczna, tj. terapia złożonym produktem leczniczym Phesgo (pertuzumab/trastuzumab FDC), w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie stanowić dodatkową opcję skojarzonej terapii pertuzumabem i trastuzumabem, w tych samych wskazaniach, w których oba wymienione leki anty-HER2 są obecnie refundowane (tj. zgodnie z obecnymi wskazaniami refundacyjnymi pertuzumabu, który jest stosowany zawsze w skojarzeniu z trastuzumabem). Wobec tego terapia wnioskowanym lekiem będzie zastępować wyłącznie terapię skojarzoną pertuzumab + trastuzumab prowadzoną z zastosowaniem obecnie refundowanych preparatów jednoskładnikowych zawierających pertuzumab i trastuzumab.

Obecnie w ramach programu leczenia raka piersi refundowane są – jako oddzielne produkty lecznicze – zarówno pertuzumab jak i trastuzumab (w postaci do stosowania podskórnego). Od 1 marca 2023 roku trastuzumab w postaci dożylniej refundowany jest w ramach katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2025).

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

- pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania podskórnego:
pertuzumab we wlewie dożylnym (zalecana początkowa dawka nasycająca 840 mg w 60-minutowym wlewie dożylnym, a następnie co 3 tygodnie dawka podtrzymująca 420 mg przez 30-60 minut), w skojarzeniu z trastuzumabem w dawce 600 mg we wstrzyknięciu podskórnym (wstrzyknięcie przez około 2-5 minut, w stałej dawce niezależnie od masy ciała, w 3-tygodniowych cyklach; nie ma konieczności podawania dawki nasycającej) oraz chemioterapią; w przypadku opóźnienia lub pominięcia dawki leku Perjeta w czasie ≥ 6 tygodni, należy ponownie zastosować dawkę nasycającą 840 mg pertuzumabu w 60-minutowym wlewie (*ChPL Perjeta*; nie zostało to uwzględnione w modelu).

- pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania dożylnego:
pertuzumab w podaniu dożylnym (zalecana początkowa dawka nasycająca 840 mg w 60-minutowym wlewie dożylnym, a następnie co 3 tygodnie dawka podtrzymująca 420 mg przez 30-60 minut), w skojarzeniu z trastuzumabem w 90-minutowym wlewie dożylnym; w schemacie 3-tygodniowym zalecana początkowa dawka nasycająca TRAS IV wynosi 8 mg/kg masy ciała, następnie dawka podtrzymująca 6 mg/kg masy ciała w 3-tygodniowych cyklach, zaczynając 3 tygodnie po podaniu dawki nasycającej (jeżeli dawka nasycająca była dobrze tolerowana, kolejne dawki mogą być podawane w 30-minutowym wlewie) oraz chemioterapią; w przypadku opóźnienia lub pominięcia dawki leku Perjeta w czasie ≥ 6 tygodni, konieczne jest ponowne zastosowanie dawki nasycającej 840 mg pertuzumabu w 60-minutowym wlewie (*ChPL Perjeta*), a w przypadku pominięcia dawki trastuzumabu o więcej niż tydzień, należy jak najszybciej podać ponownie dawkę nasycającą 8 mg/kg produktu Herceptin przez około 90 minut (*ChPL Herceptin*).

W opisanych powyżej schematach pertuzumab i trastuzumab mogą być podawane sekwencyjnie w dowolnej kolejności. W terapii neoadiuwantowej eBC zalecane jest podawanie pertuzumabu od trzech do sześciu 21-dniowych cykli w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią (jako część schematu leczenia pełnego raka piersi), natomiast w mBC rekomenduje się leczenie do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności (*ChPL Perjeta*).

Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Phesgo 2025*).

2.4 Efekty zdrowotne

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

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

Obecnie produkt leczniczy Phesgo nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych (MZ 17/06/2025).

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakłada się umieszczenie produktu leczniczego Phesgo w wykazie leków refundowanych, dostępnych w programie lekowym „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)” (APD Phesgo 2025). Obecnie w ramach programu leczenia raka piersi refundowane są – jako oddzielne produkty lecznicze – zarówno pertuzumab jak i trastuzumab (w postaci do stosowania podskórnego). Od 1 marca 2023 roku trastuzumab w postaci dożylniej refundowany jest w ramach katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2025).

Szczegółowe warunki objęcia refundacją Phesgo przedstawiono w poniższych punktach.

Poziom odpłatności

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

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Phesgo.

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

Grupa limitowa

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

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

Ponadto po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się w trakcie obowiązywania decyzji refundacyjnej tworzenie odrębnych lub wspólnych grup limitowych oraz dokonanie zmiany w grupach limitowych, która następuje przez zmianę z urzędu decyzji administracyjnej o objęciu refundacją (*Ustawa 2011*).

Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) należy stwierdzić, że produkt leczniczy Phesgo nie kwalifikuje się do żadnej z istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych (MZ 17/06/2025), gdyż nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa ust. 2 (zgodnie z art. 15 ust. 2 pkt. 1 Ustawy, do wspólnej grupy limitowej kwalifikują się leki posiadające tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności). W chwili obecnej na liście leków refundowanych w Polsce znajdują się zarówno produkty lecznicze zawierające pertuzumab jak i produkty lecznicze zawierające trastuzumab, przy czym obie substancje czynne objęte są odrębnymi grupami limitowymi (1147.0, Pertuzumab; 1082.0, Trastuzumabum). Pertuzumab i trastuzumab są lekami o odmiennym mechanizmie działania, a skojarzenie obu leków (PERT+TRAS) istotnie wpływa na efekt zdrowotny w stosunku do monoterapii trastuzumabem (pertuzumab jest zarejestrowany wyłącznie do stosowania w skojarzeniu z TRAS).

Mimo to, Wnioskodawca zdecydował się zaproponować **włączenie produktu Phesgo do istniejącej grupy limitowej „1147.0, Pertuzumab”** i takie założenie przyjęto w ramach niniejszej analizy ekonomicznej,

stanowiącej aktualizację analizy pierwotnie przedłożonej do Ministra Zdrowia z wnioskiem refundacyjnym.

Proponowana w dokumentacji refundacyjnej cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Phesgo wynosi [REDAKTOWANE] zł (opakowanie 1200 mg/600 mg – dawka nasycająca) oraz [REDAKTOWANE] zł (opakowanie 600 mg/600 mg – dawka podtrzymująca). W kalkulacjach limitu finansowania założono, że **podstawę limitu** będzie wyznaczać cena hurtowa brutto leku **Perjeta** (na podstawie Art. 15, ust. 11. Ustawy Refundacyjnej – w odniesieniu do wyznaczania podstawy limitu w istniejącej grupie limitowej).

Obliczone ceny urzędowe produktu leczniczego Phesgo przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Phesgo oraz symulacja grupy limitowej.

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Proporcja zawartości opakowania względem podstawy limitu	Limit finansowania [zł]
Phesgo, 1 fiol. 1200 mg/600 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Phesgo, 1 fiol. 600 mg/600 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Perjeta, 1 fiol. 420 mg	8 874,00 zł	9 583,92 zł	10 158,96 zł	1	10 158,96 zł

Instrument dzielenia ryzyka

- I. Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia, że świadczeniodawca, o którym mowa w art. 9 ustawy o refundacji, nabywający:
 1. lek Phesgo, Pertuzumabum + Trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 1200 mg + 600 mg, 1, fiol. 15 ml, GTIN: 07613326036023, w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”, zwany dalej „Phesgo”, w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, o których mowa w art. 15 ust. 2 pkt 15 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.), zwanej dalej „ustawą o świadczeniach”), nabędzie go w cenie hurtowej brutto nie wyższej niż: [REDAKTOWANE] zł (słownie: [REDAKTOWANE]) oraz
 2. lek Phesgo, Pertuzumabum + Trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1, fiol. 15 ml, GTIN: 07613326036191, w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”, zwany dalej „Phesgo”, w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, o których mowa w art. 15 ust. 2 pkt 15 ustawy z dnia

27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.), zwanej dalej „ustawą o świadczeniach”), nabędzie go w cenie hurtowej brutto nie wyższej niż: [REDACTED] zł (słownie: [REDACTED]).

II.

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

1. [REDACTED]
[REDACTED]:
 - [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] oraz
 - [REDACTED].
2. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].
3. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].
4. [REDACTED]
[REDACTED].
5. [REDACTED]
[REDACTED].
6. [REDACTED]:

- [REDACTED]
[REDACTED]),
- [REDACTED]
[REDACTED]),
- [REDACTED]
[REDACTED],
- [REDACTED]
[REDACTED],

[REDACTED]:

- [REDACTED]
[REDACTED],
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

III. Ponadto [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]:

1. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] tj.:

- [REDACTED]
[REDACTED]

■	
■	

Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji

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

Tabela 3. Wnioskowane warunki finansowania produktu leczniczego Phesgo.

Warunek refundacji	Phesgo, 1200 mg/600 mg (opakowanie jednostkowe)	Phesgo, 600 mg/600 mg (opakowanie jednostkowe)
Substancja czynna	pertuzumab + trastuzumab	
Dawka	1200 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu	600 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu
Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań	
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka a 15 ml	1 fiolka a 10 ml
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego	
Cena zbytu netto ¹⁾		
Urzędowa cena zbytu ²⁾		
Cena hurtowa brutto ³⁾		
Grupa limitowa ⁴⁾	włączenie do grupy „1147.0, Pertuzumab”	
Podstawa limitu w grupie	nie	nie
Wysokość limitu finansowania		
Poziom odpłatności	bezpłatny	
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)		
Koszt dziennej terapii ⁵⁾		

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Warunek refundacji	Phesgo, 1200 mg/600 mg (opakowanie jednostkowe)	Phesgo, 600 mg/600 mg (opakowanie jednostkowe)
	I. Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia, że świadczeniodawca, o którym mowa w art. 9 ustawy o refundacji, nabywający: - lek Phesgo, Pertuzumabum + Trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 1200 mg + 600 mg, 1, fiol. 15 ml, GTIN: 07613326036023, w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”, zwany dalej „Phesgo”, w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, o których mowa w art. 15 ust. 2 pkt 15 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.), zwanej dalej „ustawą o świadczeniach”), nabędzie go w cenie hurtowej brutto nie wyższej niż: [REDACTED] zł (słownie: [REDACTED]) oraz - lek Phesgo, Pertuzumabum + Trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1, fiol. 15 ml, GTIN: 07613326036191, w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”, zwany dalej „Phesgo”, w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, o których mowa w art. 15 ust. 2 pkt 15 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.), zwanej dalej „ustawą o świadczeniach”), nabędzie go w cenie hurtowej brutto nie wyższej niż: [REDACTED] zł (słownie: [REDACTED]). II. [REDACTED]	
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	

3 Metodyka analizy ekonomicznej

3.1 Strategia analityczna

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

Ze względu na brak wykazania w analizie klinicznej różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami (AKL *Phesgo* 2025), za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu leczniczego Phesgo uznano analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty porównywanych technologii medycznych. Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Phesgo, dla której koszty porównywanych interwencji są równe.

W rejestracyjnym badaniu RCT III fazy *FeDeriCa* (Tan 2021) przeprowadzono ocenę efektywności klinicznej ocenianej interwencji oraz komparatora (złożony produkt leczniczy [pertuzumab + trastuzumab], stosowany w podaniu podskórnym vs pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem we wlewie dożylnym) w leczeniu okołooperacyjnym chorych z wczesnym rakiem piersi. Głównym punktem końcowym przyjętym przez badaczy było wykazanie, że stężenie $C_{through}$ pertuzumabu w podaniu podskórnym, w 7 cyklu leczenia obejmującego pełny schemat leczenia wczesnego raka piersi (przed podaniem dawki w 8 cyklu leczenia, w skojarzeniu z chemioterapią), jest nie mniejsze (*non-inferior*) niż stężenie pertuzumabu we wlewie dożylnym. Dodatkowym punktem końcowym była analogiczna ocena trastuzumabu stosowanego we wstrzyknięciu podskórnym w porównaniu do podania we wlewie dożylnym w 7 cyklu leczenia. Ocenę tych punktów końcowych przeprowadzano w oparciu o analizę stężenia tych przeciwciał po 7 cyklu wspomnianej terapii przeciwnowotworowej eBC (po 3 cyklu leczenia skojarzonego pertuzumabem i trastuzumabem).

W ramach dodatkowych punktów końcowych autorzy badania *FeDeriCa* oceniali także skuteczność terapii poprzez oszacowanie odsetka pacjentek z całkowitą odpowiedzią patologiczną (pCR, z ang. *complete pathologic response*), definiowanej jako brak inwazyjnej choroby resztkowej w pobranej tkance piersi oraz regionalnych węzłów chłonnych (ypT0 lub ypTis, ypN0), a także bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Phesgo. Wyniki analiz potwierdziły, że stężenie $C_{through}$ zarówno pertuzumabu jak

i trastuzumabu w podaniu podskórnym w 7 cyklu leczenia jest nie mniejsze niż stężenie $C_{through}$ tych samych leków w infuzji dożylniej. Odnośnie pozostałych punktów końcowych, różnice w wynikach pacjentek w obu ramionach leczenia nie były statystycznie istotne.

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

Ze względu na brak badań klinicznych, dowodzących wyższość ocenianej interwencji nad technologiami opcjonalnymi, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023).

Wyniki analiz: podstawowej i wrażliwości przedstawiono w podziale na wnioskowane wskazania kliniczne (leczenie neoadiuwantowe wczesnego raka piersi oraz leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka piersi), oddzielne dla porównania z PERT IV+TRAS SC i PERT IV+TRAS IV. W analizie podstawowej przedstawiono ponadto zbiorcze wyniki CMA w łącznej populacji wnioskowanej obejmującej oba oddzielnie modelowane wskazania oraz uśredniając koszty komparatora. Jako wagi dla średnich kosztów przyjęto udziały poszczególnych wskazań i technologii zastępowanych w liczbie pacjentów włączanych do leczenia Phesgo (z pominięciem pacjentów przełączanych na wnioskowaną interwencję w trakcie leczenia pertuzumabem i trastuzumabem w oddzielnych preparatach) w horyzoncie czterech lat analizy wpływu na budżet (*BIA Phesgo 2025*). W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte wagi, obliczone m.in. z uwzględnieniem danych na temat rozpowszechnienia schematów terapii skojarzonej pertuzumabu z trastuzumabem, przedstawionych przez AOTMiT w dokumencie AWA w ramach poprzedniej oceny produktu Phesgo (Zlecenie MZ 68/2023).

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

Wskazanie	Strategia zastępowana przez Phesgo	Średnia liczba nowych pacjentek rocznie w horyzoncie analizy wpływu na budżet (na podst. <i>BIA Phesgo 2025</i>)	Udział w populacji całkowitej
Leczenie neoadiuwantowe wczesnego raka piersi	PERT IV+TRAS SC	■	■
	PERT IV+TRAS IV	■	■

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Wskazanie	Strategia zastępowana przez Phesgo	Średnia liczba nowych pacjentek rocznie w horyzoncie analizy wpływu na budżet (na podst. BIA Phesgo 2025)	Udział w populacji całkowitej
Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka piersi	PERT IV+TRAS SC	■	■
	PERT IV+TRAS IV	■	■
łącznie	PERT IV+TRAS SC/IV	■	100%

Na tej podstawie, średni ważony koszt leczenia Phesgo w analizie zbiorczej obliczano jako (■) × koszt Phesgo we wskazaniu leczenia neoadiuwantowego + (■) × koszt Phesgo we wskazaniu 1. linii leczenia mBC. Podobnie, średni koszt komparatora (PERT IV+TRAS SC/IV) obliczano jako ■ × koszt PERT IV+TRAS SC we wskazaniu leczenia neoadiuwantowego + ■ × koszt PERT IV+TRAS IV we wskazaniu leczenia neoadiuwantowego + ■ × koszt PERT IV+TRAS SC we wskazaniu 1. linii leczenia mBC + ■ × koszt PERT IV+TRAS IV we wskazaniu 1. linii leczenia mBC.

Jednocześnie, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant, w którym powyższe udziały poszczególnych form terapii trastuzumabem oszacowano jak w poprzedniej wersji analizy, tj. w oparciu o dane NFZ (szczegółowy opis zamieszczono w BIA Phesgo 2025).

Tabela 5. Udział poszczególnych subpopulacji i komparatorów w zbiorczej analizie minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości.

Wskazanie	Strategia zastępowana przez Phesgo	Średnia liczba nowych pacjentek rocznie w horyzoncie analizy wpływu na budżet (na podst. BIA Phesgo 2025)	Udział w populacji całkowitej
Leczenie neoadiuwantowe wczesnego raka piersi	PERT IV+TRAS SC	■	■
	PERT IV+TRAS IV	■	■
Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka piersi	PERT IV+TRAS SC	■	■
	PERT IV+TRAS IV	■	■
łącznie	PERT IV+TRAS SC/IV	■	100%

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 24/10/2023).

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

3.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023) oraz wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Ze względu na brak informacji dotyczących istotnego wpływu produktu leczniczego Phesgo na wydłużenie przeżycia całkowitego chorych, w analizie nie rozważano perspektywy społecznej.

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

3.3 Horyzont czasowy

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

Na podstawie powyższego, w analizie podstawowej przyjęto:

- We wskazaniu leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi - horyzont dożywotni. Dożywotni horyzont jest uzasadniony faktem, że leczenie PERT+TRAS w tym wskazaniu jest kon-

tynuowane do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, bez dodatkowych ograniczeń czasowych, i może wynosić nawet wiele lat (u pacjentek z długookresową stabilizacją choroby w trakcie leczenia). Ponadto, koszty stosowania porównywanych interwencji nie są stałe w czasie (co wynika m.in. z wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Phesgo oraz komparatorów), przez co przyjęcie jednostkowej długości horyzontu czasowego (np. 1 roku) byłoby niewłaściwym podejściem analitycznym. Jako przybliżenie horyzontu żywotnego przyjęto okres 20 lat od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii mBC porównywanymi interwencjami. Założenie horyzontu 20-letniego we wcześniejszej analizie ekonomicznej produktu Perjeta (MAHTA 2013) zostało przyjęte bez zastrzeżeń w ramach analizy weryfikacyjnej (AOTM-DS-4351-8/2013), jak również pogłębionej weryfikacji analizy ekonomicznej (AOTM-OT-434-3(8)/JP/2014).

- We wskazaniu leczenia neoadiuwantowego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi - horyzont czasu trwania leczenia przedoperacyjnego (max. 6 cykli 3-tygodniowych). Zgodnie z założeniem jednakowej skuteczności klinicznej porównywanych interwencji, oczekiwane koszty dalszego leczenia pacjentek nie będą różniące, co oznacza, że przyjęty horyzont jest wystarczający do oceny różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

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

3.4 Długość cyklu modelu

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

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

3.5 Dyskontowanie

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

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

3.6 Schemat obliczeń w modelu

Na potrzeby analizy przygotowano arkusz kalkulacyjny w programie Microsoft Excel, w którym przeprowadzono obliczenia kosztów leczenia biologicznego w 3-tygodniowych cyklach w przyjętym horyzoncie czasowym. Podstawą obliczeń było zidentyfikowanie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie neoadiuwantowe HER2-dodatniego wczesnego raka piersi lub leczenie pierwszej linii HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi, z wykorzystaniem ocenianej interwencji oraz komparatorów. W kolejnych podrozdziałach omówiono parametry modelu wykorzystane do kalkulacji zasobów zużywanych w okresie leczenia biologicznego: masy i powierzchni ciała pacjentek (zob. Rozdział 3.6.1) oraz rozkładu czasu leczenia (zob. Rozdział 3.6.2).

3.6.1 Charakterystyka kohorty (masa i powierzchnia ciała)

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

Tabela 6. Charakterystyki pacjentek wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość	Źródło
chore z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi (eBC)		
Średnia masa ciała	68,74 kg*	na podstawie danych odnalezionych w próbach RCT <i>NeoSphere</i> i <i>APHINITY</i>
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	1,75 m²	
chore z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi (mBC)		
Średnia masa ciała	66,60 kg	CLEOPATRA
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	1,69 m²	

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

Parametry masy i powierzchni ciała chorych zostały wykorzystane do obliczeń zużycia substancji czynnych (trastuzumabu IV, chemioterapii). Średnia masa ciała chorych z eBC, obliczona na podstawie wyników z badań klinicznych *NeoSphere* i *APHINITY* wynosiła 68,74 kg, a średnia powierzchnia ciała (wyznaczona w oparciu o średni wzrost i średnią masę ciała za pomocą formuły Dubois) – 1,75 m². Wartości te zostały przyjęte jako najbardziej odpowiadające populacji docelowej chorych z wczesnym rakiem piersi w ramach leczenia neoadiuwantowego.

W przypadku chorych z zaawansowanym rakiem piersi, średnia masa ciała przyjęta na podstawie informacji dotyczących pacjentek z mBC z próby *CLEOPATRA* wynosiła 66,60 kg, natomiast średnia powierzchnia ciała – 1,69 m².

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

Tabela 7. Średnia masa ciała kobiet z rakiem piersi w Polsce.

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

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

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

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

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

3.6.2 Czas trwania leczenia (TTOT)

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

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

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

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

- Informacji przekazywanych comiesięcznie Wnioskodawcy przez NFZ w celu rozliczenia instrumentów dzielenia ryzyka dla produktów Perjeta i Herceptin SC w zakresie przedoperacyjnego leczenia raka piersi. W szczególności, na podstawie liczby chorych włączanych w każdym kolejnym miesiącu obowiązywania decyzji oraz liczby wszystkich leczonych w każdym miesiącu oszacowano, że średni czas stosowania pertuzumabu w programie leczenia przedoperacyjnego raka piersi wynosi 3 mies., co odpowiada w przybliżeniu 4 cyklom terapii.
- bazy danych NFZ zawierającej zestawienie liczby oraz kosztów poszczególnych świadczeń refundowanych przez NFZ w grupie 2 385 chorych na raka piersi w okresie od stycznia 2009 do końca lipca 2012 r. (*Kozierkiewicz 2013*). Średnią liczbę cykli leczenia neoadiuwantowego (z zastosowaniem chemioterapii; pertuzumab nie był wówczas dostępny na rynku) oszacowano na poziomie 4,37 cykli; oszacowanie to wykorzystano w analizie ekonomicznej produktu Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadiuwantowym) chorych na HER2- dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (*AE Perjeta 2017*).

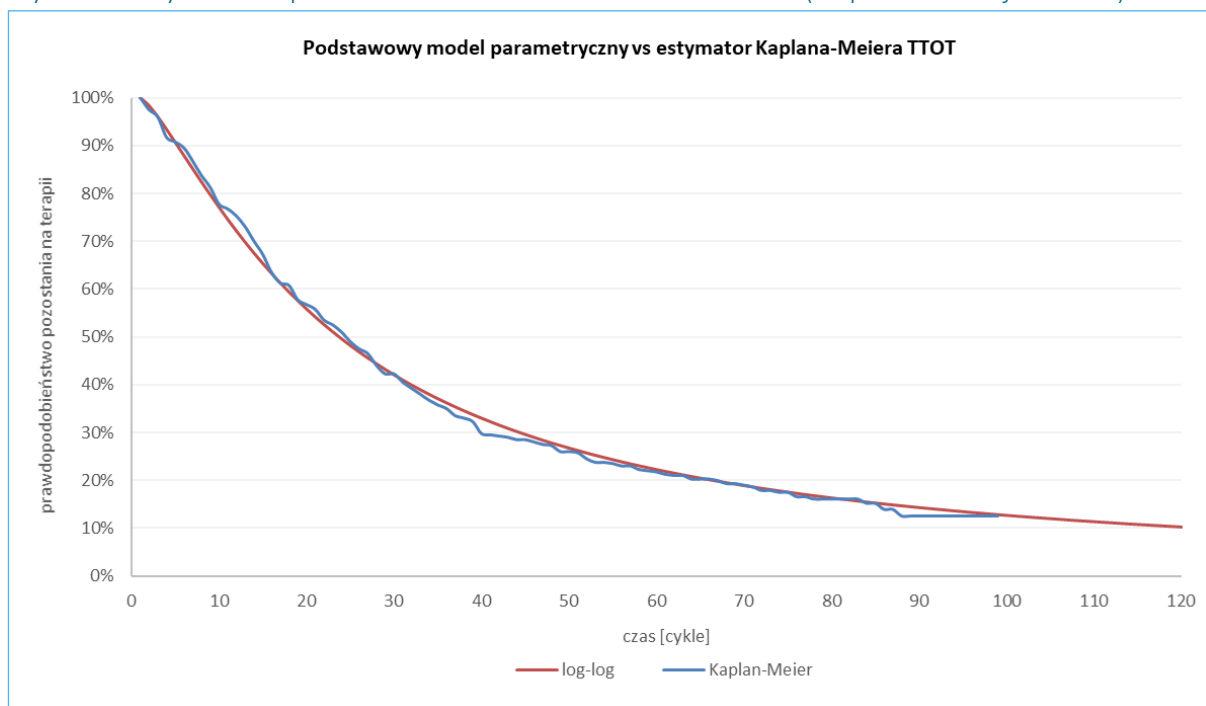
W ramach analizy wrażliwości testowano minimalną (3 cykli) i maksymalną (6 cykli) liczbę cykli leczenia PERT+TRAS określoną w charakterystykach produktów leczniczych (*ChPL Phesgo*, *ChPL Perjeta*) dla rozważanego wskazania.

Zgodnie z projektem programu leczenia chorych na przerzutowego raka piersi z zastosowaniem produktu Phesgo, leczenie powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym (*APD Phesgo 2025*). Analogiczne kryteria zakończenia leczenia obowiązują w istniejącym programie lekowym dla pertuzumabu stosowanym z trastuzumabem w oddzielnych preparatach (*MZ 17/06/2025*). Z uwagi na brak odpowiednich badań długookresowych dotyczących stosowania produktu Phesgo we wskazaniu leczenia chorych z przerzutowym rakiem piersi, rozkład czasu leczenia pertuzumabem i trastuzumabem modelowano na podstawie wyników badania RCT III fazy dla produktu Perjeta (badanie *CLEOPATRA*; główna publikacja *Baselga*

2012). W badaniu CLEOPATRA, Czas do zakończenia leczenia (TTOT, z ang. *time-to-off treatment*) w badaniu CLEOPATRA definiowano jako przedział czasowy od pierwszego podania interwencji do daty ostatniego podania któregośkolwiek z leków. Chore otrzymywały leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności, co jest zgodne z kryteriami obowiązującego i wnioskowanego programu leczenia raka piersi. W analizie podstawowej przyjęto model parametryczny (krzywą log-logistyczną) dopasowany do indywidualnych danych TTOT pacjentek z ramienia PERT+TRAS+DOC z badania CLEOPATRA. Krzywa log-logistyczna została również przyjęta w podstawowym wariancie wcześniejszej analizy ocenianej przez AOTMiT w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Perjeta we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka piersi; w raporcie tym przedstawiono szczegółowy opis dopasowania krzywych (AE Perjeta 2015).

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

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



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

Zgodnie z obowiązującym programem leczenia raka piersi założono, że w terapii łączonej z pertuzumabem i trastuzumabem podaje się do 6 cykli docetakselu (zał. B.9 do MZ 17/06/2025). W badaniu *CLEO-PATRA*, mediana liczby cykli docetakselu była nieco wyższa (8 cykli; *Baselga 2012*); należy jednak podkreślić, że koszty chemioterapii nie są różniące między porównywanymi interwencjami, stąd założenie dotyczące czasu stosowania docetakselu nie ma wpływu na wyniki analizy inkrementalnej.

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

3.7 Ocena kosztów

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

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

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

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

Nie uwzględniono również kosztów zdarzeń niepożądanych, ponieważ w analizie klinicznej wykazano, że częstość i nasilenie AEs były porównywalne dla ocenianych interwencji (*AKL Phesgo 2025*). W badaniu RCT *FeDeriCa* (*Tan 2021*) różnice odnotowano jedynie odnośnie AEs specyficznych dla drogi podania

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

W związku z opublikowaniem przez AOTMiT raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (*AOTMiT WT.543.5.2024*) oraz rekomendacji prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT 13/06/2024*) w analizie uwzględniono ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej przedstawione w poniższej tabeli. W obliczeniach przyjęto zaproponowane wyceny punktów rozliczeniowych wg Wariantu 3 zatwierdzonego do realizacji przez Ministra Zdrowia.

Tabela 8. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.

Kategoria świadczeń	Średnia cena punktu
SZP – programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagn.)	1,77 zł
SZP – wartości hospitalizacji do grup JGP	1,84 zł
SZP – katalog produktów do sumowania	1,84 zł
AOS – wizyty ambulatoryjne (W11, W12)	1,77 zł
AOS – ASDK – diagnostyka obrazowa (badania medycyny nuklearnej, tomografia, rezonans)	1,49 zł
SOK – świadczenia odrębnie kontraktowane	1,71 zł

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

3.7.1 Ceny jednostkowe leków

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

- limitem finansowania wynikającym z wnioskowanej urzędowej ceny zbytu (wariant bez uwzględnienia RSS, zob. Tabela 9),
- proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka (wariant z uwzględnieniem RSS, zob. Tabela 10).

(BIA Phesgo 2025).

Tabela 9. Cena jednostkowa (efektywna) produktu leczniczego Phesgo (wariant bez uwzględnienia RSS).

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

Tabela 10. Cena jednostkowa (efektywna) produktu leczniczego Phesgo (wariant z uwzględnieniem RSS).

Wskazanie	Cykl leczenia	Cena jednostkowa [zł / opakowanie 1200/600 mg]	Cena jednostkowa [zł / opakowanie 600/600 mg]	Źródło
Leczenie neoadiuwantowe wczesnego HER2-dodatniego raka piersi				Zgodnie z proponowanym RSS, zob. Rozdział 2.5 (max. CHB)
Leczenie zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi				Zgodnie z proponowanym RSS, zob. Rozdział 2.5 (max. CHB)
				Zgodnie z proponowanym RSS, zob. Rozdział 2.5 (payback)

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

Ceny efektywne innych produktów leczniczych wytwarzanych przez Wnioskodawcę (Perjeta 420 mg – pertuzumab IV i Herceptin 600 mg – trastuzumab SC) przyjęto

Przedstawione koszty produktu Perjeta obowiązują zarówno dla pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z podskórną, jak i dożylną formą trastuzumabu (zob. Tabela 11). Ceny produktu Herceptin 600 mg

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

(TRAS SC) dotyczą zrefundowanych opakowań trastuzumabu zastosowanych w skojarzeniu z pertuzumabem w ramach programu B.9.

Tabela 11. Cena jednostkowa (efektywna) pertuzumabu IV (Perjeta 420 mg) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem (SC lub IV).

Wskazanie	Cykl leczenia	Cena jednostkowa [zł / opakowanie 420 mg]	Źródło
Leczenie neoadiuwantowe wczesnego HER2-dodatniego raka piersi	■	■	Zgodnie z obowiązującym RSS (max. CHB)
Leczenie zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi	■	■	Zgodnie z obowiązującym RSS (max. CHB)
	■	■	Zgodnie z obowiązującym RSS (max. CHB)
* ■			

Tabela 12. Cena jednostkowa (efektywna) trastuzumabu SC (Herceptin 600 mg) stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem.

Wskazanie	Cykl leczenia	Cena jednostkowa [zł / opakowanie 600 mg]	Źródło
Leczenie neoadiuwantowe wczesnego HER2-dodatniego raka piersi	■	■	Zgodnie z obowiązującym RSS (max. CHB)
Leczenie zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi	■	■	Zgodnie z obowiązującym RSS (max. CHB)
	■	■	Zgodnie z obowiązującym RSS (max. CHB)
* ■			

Ceny efektywne pozostałych leków – trastuzumabu dożylnego (TRAS IV) oraz leków stosowanych w chemioterapii pochodzą z najbardziej aktualnych danych z 2025 r., tj. komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2025 r. (DGL 23/05/2025).

Tabela 13. Ceny jednostkowe (efektywne) trastuzumabu IV i chemioterapii.

Substancja czynna	Cena jednostkowa [zł/mg]	Źródło
Trastuzumab IV	2,2279	Średni koszt rozliczenia w okresie styczeń-marzec 2025 r.; (DGL 23/05/2025)
Doksorubicyna	0,6446	
Cyklofosamid	0,0659	
Paklitaksel	0,3919	
Docetaksel	1,1087	

W analizie wrażliwości testowano alternatywne warianty cenowe trastuzumab, natomiast pominięto leki stosowane w chemioterapii ze względu na ich niewielki wpływ na wynik końcowy.

3.7.2 Dawkowanie leków

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

Tabela 14. Dawkowanie ocenianej interwencji i komparatorów.

Produkt leczni- czy	substancja czynna / dawka	Dawkowanie			
		jedn. leku poda- wana na 1 cykl	w przeliczeniu na mg	liczba fiolek / cykl	
leczenie neoadiuwantowe wczesnego raka piersi (eBC)					
Phesgo	pertuzumab / trastuzumab	dawka nasycająca (1. cykl)	1200 mg/600 mg	1200 mg / 600 mg	1
		dawka podtrzymująca (cykle 2+)	600 mg/600 mg	600 mg / 600 mg	1
PERT+TRAS SC	Pertuzumab	dawka nasycająca (1. cykl)	840 mg	840 mg	2
		dawka podtrzymująca (cykle 2+)	420 mg	420 mg	1
	Trastuzumab SC	cykle 1+	600 mg	600 mg	1
PERT+TRAS IV	Pertuzumab	dawka nasycająca (1. cykl)	840 mg	840 mg	2
		dawka podtrzymująca (cykle 2+)	420 mg	420 mg	1
	Trastuzumab IV^	dawka nasycająca (1. cykl)	8 mg/kg	549,92 mg	4
		dawka podtrzymująca (cykle 2+)	6 mg/kg	412,44 mg	3
CTH (ddAC/AC)^	Doksorubicyna	cykle 1+	60 mg/m ²	105 mg	-
	Cyklofosamid	cykle 1+	600 mg/m ²	1 050 mg	-
	Paklitaksel	cykle 1+	80 mg/m ²	140 mg	-
	Docetaksel	cykle 1+	75 mg/m ²	131,25 mg	-
leczenie zaawansowanego raka piersi (mBC)					
Phesgo	pertuzumab / trastuzumab	dawka nasycająca (1. cykl)	1200 mg / 600 mg	1200 mg / 600 mg	1
		dawka podtrzymująca (cykle 2+)	600 mg / 600 mg	600 mg / 600 mg	1
PERT+TRAS SC	Pertuzumab	dawka nasycająca (1. cykl)	840 mg	840 mg	2
		dawka podtrzymująca (cykle 2+)	420 mg	420 mg	1
	Trastuzumab SC	cykle 1+	600 mg	600 mg	1
PERT+TRAS IV	Pertuzumab	dawka nasycająca (1. cykl)	840 mg	840 mg	2
		dawka podtrzymująca (cykle 2+)	420 mg	420 mg	1
	Trastuzumab IV^	dawka nasycająca (1. cykl)	8 mg/kg	532,80 mg	4
		dawka podtrzymująca (cykle 2+)	6 mg/kg	399,60 mg	3
CTH	Docetaksel	cykle 1+	75 mg/m ²	126,75 mg	-

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

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

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

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

Szczegółowy opis schematów leczenia przedstawiono w rozdziałach dotyczących ocenianej interwencji i komparatorów (zob. Rozdział 2.2, Rozdział 2.3) oraz w analizie problemu decyzyjnego (*APD Phesgo 2025*).

3.7.3 Koszty podania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjentki po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie

ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentce leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1k do NFZ 29/2025), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 15. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1k do NFZ 29/2025).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt*
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	861,49 zł
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	861,49 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	191,44 zł

*Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych i chemioterapii przyjęto na poziomie 1,77 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT 13/06/2024).

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

W związku z powyższym, w przypadku cykli leczenia, w których oprócz pertuzumab i trastuzumab podawana jest również chemioterapia, koszt podania dla ocenianej interwencji oraz komparatorów przyjęto na poziomie hospitalizacji jednodniowej, wynoszącego aktualnie 861,49 zł (zgodnie z wyceną punktową na podst. NFZ 29/2025 i ceną punktu na podst. AOTMiT 13/06/2024). Koszty hospitalizacji jednodniowej naliczano w każdym dniu podawania leków w cyklu, tj. przez 1 dzień w cyklu nasycającym oraz następujących po nim cyklach podtrzymujących – szczegóły w kolejnej tabeli.

W przypadku populacji mBC, uwzględniono z kolei, że 90% podań dla terapii Phesgo odbywać będzie się w trybie ambulatoryjnym (założenie arbitralne, wzorowane na założeniach analizy dla leku Tecentriq SC – Zlecenie MZ 97/2024), ale tylko dla dalszych cykli leczenia, po zakończeniu stosowania chemioterapii. Koszt takiej wizyty oszacowana na aktualnie 191,44 zł (zgodnie z wyceną punktową na podst. NFZ 29/2025 i ceną punktu na podst. AOTMiT 13/06/2024).

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Tabela 16. Koszt podania leków w przyjętych schematach leczenia (Phesgo, PERT IV+TRAS SC, PERT IV+TRAS IV).

Interwencja	Liczba dni podania leku w cyklu	Koszt podania leków / cykl (14-21 [^] dni)
Phesgo + CTH	1	861,49 zł
Phesgo (mBC)	1	191,44 zł
PERT+TRAS SC+CTH	1	861,49 zł
PERT+TRAS IV+CTH	1	861,49 zł

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

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant z założeniem, że wszystkie podania Phesgo oraz Perjeta + TRAS SC/IV odbywać będą się w trybie hospitalizacji.

3.7.4 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii

Na koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia pertuzumabem i trastuzumabem składają się wizyty monitorujące w programie lekowym oraz ryczałt za diagnostykę w programie. Zgodnie z projektem opisu wnioskowanego programu lekowego (*APD Phesgo 2025*), monitorowanie leczenia pertuzumabem i trastuzumabem poprzez wykonywanie odpowiednich badań diagnostycznych powinno odbywać się nie rzadziej niż co 3 tygodnie. W związku z powyższym założono, że wizyty monitorujące i skierowanie na badania diagnostyczne mogą być zrealizowane w ramach świadczenia związanego z podaniem tychże leków (zob. Rozdział 3.7.3), więc nie było konieczne doliczanie dodatkowych wizyt w ramach kosztu monitorowania stanu pacjentki.

Zakres badań diagnostycznych wykonywanych podczas kwalifikacji oraz w ramach monitorowania leczenia Phesgo jest analogiczny jak dla diagnostyki w ramach istniejącego programu leczenia raka piersi z zastosowaniem pertuzumabu i trastuzumabu w oddzielnych preparatach (*MZ 17/06/2025*). W związku z tym, kwotę rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie, w zależności od zaawansowania choroby, przyjęto na poziomie wyceny aktualnych świadczeń (zał. 1l do *NFZ 29/2025*), odpowiednio:

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

Tabela 17. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi (zał. 1l do NFZ 29/2025).

Rozpoznanie/leczenie	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (liczba punktów)	Ryczałt roczny (koszt) *
wczesny rak piersi (eBC), leczenie neo-adiuwantowe	5.08.08.0000015	Diagnostyka w programie leczenia neo-adiuwantowego lub adiuwantowego HER2+ raka piersi	3 210,60	5 682,75 zł
zaawansowany rak piersi (mBC)	5.08.08.0000014	Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego HER2+ raka piersi	3 273,00	5 793,21 zł

*Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych i chemioterapii przyjęto na poziomie 1,77 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT 13/06/2024).

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

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

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

3.7.5 Zestawienie zbiorcze kosztów cyklu leczenia

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

Tabela 18. Zestawienie kosztów cyklu terapii neoadiuwantowej eBC oraz leczenia mBC.

Kategoria kosztu	Cykl leczenia	Koszt / cykl
leczenie neoadiuwantowe eBC		
Phesgo	Cykl 1	z uwzględnieniem RSS: [REDACTED] bez uwzględnienia RSS: [REDACTED]
	Cykle 2+	z uwzględnieniem RSS: [REDACTED] bez uwzględnienia RSS: [REDACTED]
Pertuzumab	Cykl 1	[REDACTED]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Kategoria kosztu	Cykl leczenia	Koszt / cykl
	Cykle 2+	
Trastuzumab SC	Każdy	
Trastuzumab IV	Cykl 1	1 225,15 zł
	Cykle 2+	918,87 zł
CTH	łącznie	1 747,72 zł (koszt jednorazowy)
Podanie leków w programie	Każdy	861,49 zł
Diagnostyka w programie	łącznie	5 682,76 zł (koszt jednorazowy)
leczenie 1. linii mBC		
Phesgo	Cykl 1	z uwzględnieniem RSS: bez uwzględnienia RSS:
	Cykle 2-21	z uwzględnieniem RSS: bez uwzględnienia RSS:
	Cykle 22+	z uwzględnieniem RSS: bez uwzględnienia RSS:
Pertuzumab	Cykl 1	
	Cykle 2-21	
	Cykle 22+	
Trastuzumab SC	Cykle 1-21	
	Cykle 22+	
Trastuzumab IV	Cykl 1	1 187,01 zł
	Cykle 2+	890,26 zł
CTH	Każdy (1-6)	140,53 zł
Podanie leków w programie	Każdy	861,49 zł
Diagnostyka w programie	Każdy	333,08 zł

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

4.1 Analiza podstawowa

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

Tabela 19. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	- eBC: czas trwania leczenia neoadiuwantowego (4 cykle 3-tyg.) - mBC: dożywotni (20 lat)	założenie własne, zgodne z AOTMiT 2016
Długość cyklu leczenia	3 tygodnie (21 dni)	zgodnie z ChPL Phesgo, ChPL Herceptin, ChPL Perjeta, RCT FeDeriCa
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	- eBC: bez dyskontowania - mBC: 5%	AOTMiT 2016
Charakterystyka wyjściowa populacji		
Średnia masa ciała	- eBC: 68,74 kg - mBC: 66,60 kg	- eBC: RCT NeoSphere i APHINITY - mBC: RCT CLEOPATRA
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	- eBC: 1,75 m² - mBC: 1,69 m²	- eBC: RCT NeoSphere i APHINITY - mBC: RCT CLEOPATRA
Koszty i zużyte zasoby		
Phesgo (1 fiol. 1200 mg/600 mg)	- wariant z RSS: [REDACTED] - wariant bez RSS: [REDACTED]	Zgodnie z RSS proponowanym przez Wnioskodawcę
Phesgo (1 fiol. 600 mg/600 mg)	- wariant z RSS: [REDACTED] - wariant bez RSS: [REDACTED]	Zgodnie z RSS proponowanym przez Wnioskodawcę
Pertuzumab IV (1 fiol. 420 mg)	[REDACTED]	zgodnie z obowiązującym i zakładanym RSS (od 1 października 2025 r.)
Trastuzumab SC (1 fiol. 600 mg)	[REDACTED]	zgodnie z obowiązującym i zakładanym RSS (od 1 października 2025 r.)
Trastuzumab IV (1 mg)	2,2279 zł	zgodnie z DGL 23/05/2025
Doksorubicyna (1 mg)	0,6446 zł	zgodnie z DGL 23/05/2025
Cyklofosfamid (1 mg)	0,0659 zł	zgodnie z DGL 23/05/2025
Paklitaksel (1 mg)	0,3919 zł	zgodnie z DGL 23/05/2025
Docetaksel (1 mg)	1,1087 zł	zgodnie z DGL 23/05/2025
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (koszty podania leku w programie lekowym)	486,72 pkt (861,49 zł*)	Zał. 1k do NFZ 29/2025
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 pkt (191,44 zł*)	Zał. 1k do NFZ 29/2025
Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego HER2+ raka piersi	3 273,00 pkt / rok (5 793,21 zł*)	Zał. 1l do NFZ 29/2025
Diagnostyka w programie leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego HER2+ raka piersi	3 210,60 pkt / rok (5 682,75 zł*)	Zał. 1l do NFZ 29/2025
Czas leczenia PERT+TRAS	- eBC: 4 cykle - mBC: zgodnie z krzywą TTOT (zob. Wykres 1)	Badania kliniczne (FeDeriCa, CLEOPATRA)
Dawkowanie leków	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 14)	Zgodnie z ChPL i programem lekowym

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

4.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości (jednokierunkowej AW oraz analizy scenariuszy) testowano warianty zamieszczone w poniższej tabeli. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2023 r. (MZ 24/10/2023), w tabeli poniżej przedstawiono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej.

Tabela 20. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.

Lp.	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
1	dyskontowanie kosztów (dot. leczenia chorych z mBC)	tak (5%)	nie (0%)	AOTMiT 2016
2	liczba cykli leczenia (mBC)	wg krzywej czasu leczenia	wg średniej liczby cykli (50 cykli)	Zgodnie ze średnią liczbą cykli leczenia wynikającą z krzywej log-logistycznej TTOT
3	liczba cykli leczenia neoadiuwantowego (min.)	4	3	Minimalna liczba cykli zgodnie z ChPL
4	liczba cykli leczenia neoadiuwantowego (max.)	4	6	Maksymalna liczba cykli zgodnie z ChPL
5	cena mg trastuzumabu IV	2,2279 zł	2,0715 (03.2025 r.)	Założenie własne
6	cena mg trastuzumabu IV	2,2279 zł	2,4179 (04.2024-03.2025 r.)	Założenie własne
7	cena punktu rozliczeniowego	1,77 zł	2,00 zł	Prognoszowany wzrost związany z czynnikami makroekonomicznymi
8	ambulatoryjne podanie Phesgo w cyklach bez jednoczesnej CTH	90%	nie	Założenie własne, uzasadnione ograniczonym rozliczaniem podań ambulatoryjnych w programach lekowych
9	horyzont czasowy (mBC)	Dożywotni (20 lat)	Pośredni (3 lata)	Zgodnie ze średnim czasem trwania leczenia
10	horyzont czasowy (mBC)	Dożywotni (20 lat)	Pośredni (10 lat)	Założenie własne
11	masa ciała pacjentek (min.)	eBC: 68,74 kg mBC: 66,60 kg	eBC i mBC: 64,51 kg	Założenie własne na podstawie <i>Hojan 2013</i>
12	masa ciała pacjentek (max.)	eBC: 68,74 kg mBC: 66,60 kg	eBC i mBC: 72,95 kg	Założenie własne na podstawie <i>Demuth 2018</i>
13	Zmiana udziału TRAS IV (trend logarytmiczny)	Wagi komparatorów w analizie zbiorczej: PERT IV+TRAS SC (neoadj.) = XXXXXXXXXX PERT IV+TRAS IV (neoadj.) = XXXXXXXXXX PERT IV+TRAS SC (mBC) = XXXXXXXXXX PERT IV+TRAS IV (mBC) = XXXXXXXXXX	Wagi komparatorów w analizie zbiorczej: PERT IV+TRAS SC (neoadj.) = XXXXXXXXXX PERT IV+TRAS IV (neoadj.) = XXXXXXXXXX PERT IV+TRAS SC (mBC) = XXXXXXXXXX PERT IV+TRAS IV (mBC) = XXXXXXXXXX	Udział TRAS IV (tj. wagi przypisane schematowi PERT IV+TRAS IV) w leczeniu neoadj. oraz w pierwszej linii mBC na poziomie prognozowanym w oparciu o dane NFZ (trend logarytmiczny) dla ogólnej populacji raka piersi w 4 roku po zakładanej dacie objęcia refundacją produktu Phesgo XXXXXXXXXX

Lp.	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
14	Zmiana udziału TRAS IV (trend liniowy)	Wagi komparatorów w analizie zbiorczej: PERT IV+TRAS SC (neoadj.) = ■■■ PERT IV+TRAS IV (neoadj.) = ■■■ PERT IV+TRAS SC (mBC) = ■■■ PERT IV+TRAS IV (mBC) = ■■■	Wagi komparatorów w analizie zbiorczej: PERT IV+TRAS SC (neoadj.) = ■■■ PERT IV+TRAS IV (neoadj.) = ■■■ PERT IV+TRAS SC (mBC) = ■■■ PERT IV+TRAS IV (mBC) = ■■■	Udział TRAS IV (tj. wagi przypisane schematowi PERT IV+TRAS IV) w leczeniu neoadj. oraz w pierwszej linii mBC na poziomie prognozowanym w oparciu o dane NFZ (trend liniowy) dla ogólnej populacji raka piersi w 4 roku po zakładanej dacie objęcia refundacją produktu Phesgo (■■■)

5 Walidacja modelu

5.1.1 Walidacja wewnętrzna

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

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

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

5.1.2 Walidacja konwergencji

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

5.1.3 Walidacja zewnętrzna

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

6 Wyniki analizy podstawowej

6.1 Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

6.1.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

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

Tabela 21. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

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

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

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

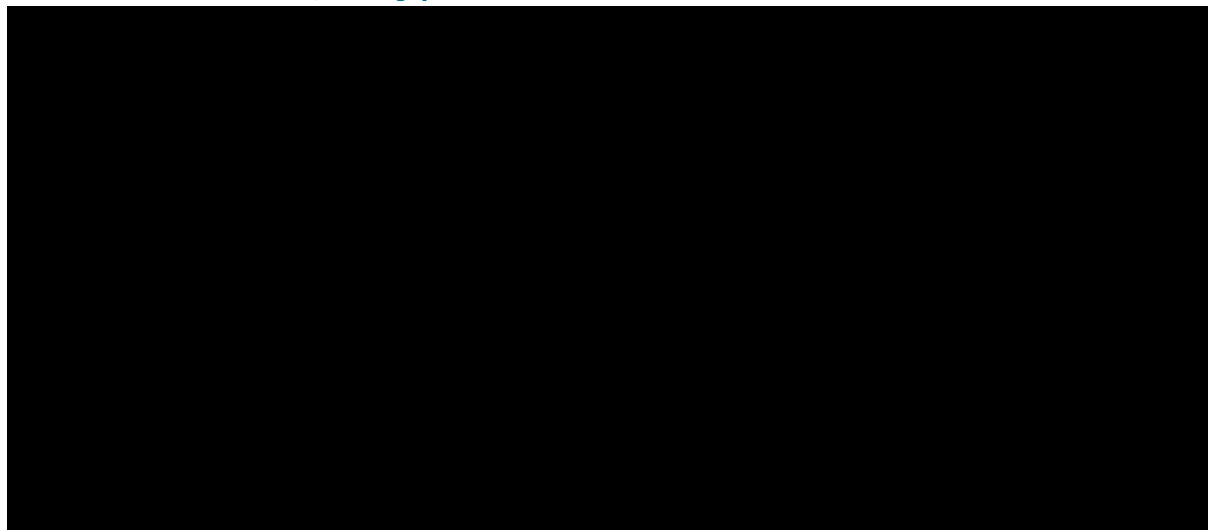
Tabela 22. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, analiza zbiorcza dla łącznej populacji docelowej (oba wskazania), z uwzględnieniem RSS.

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

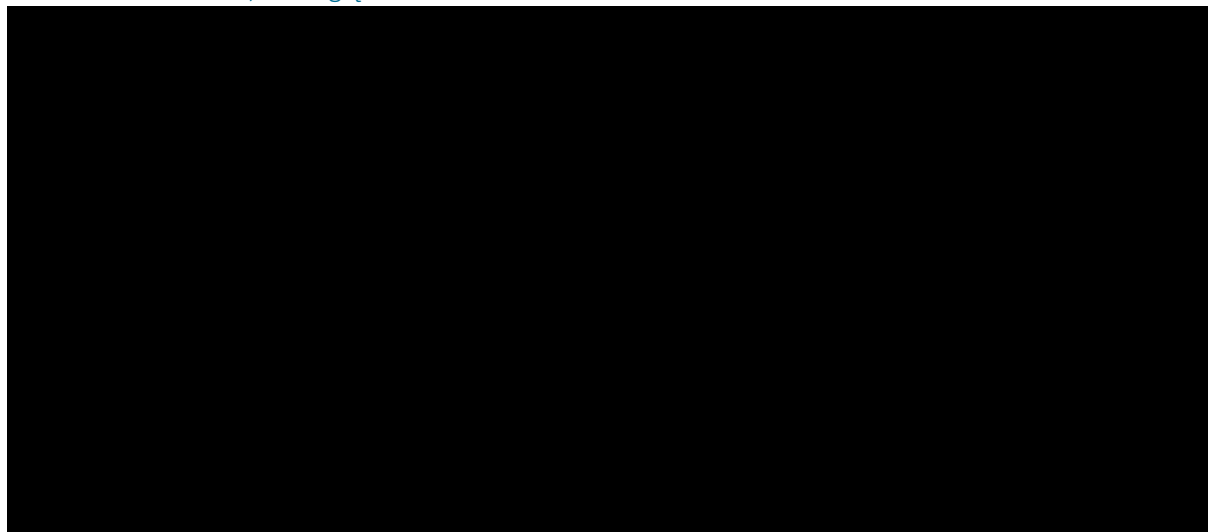
W analizie zbiorczej dla obu wskazań i komparatorów (szczegóły metodyki obliczeń przedstawiono w Rozdziale 3.1), średni całkowity koszt leczenia HER2-dodatniego raka piersi oszacowano na zł (Phesgo) oraz zł (komparator: PERT IV+TRAS SC/IV) w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę. Koszt leczenia produktem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

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

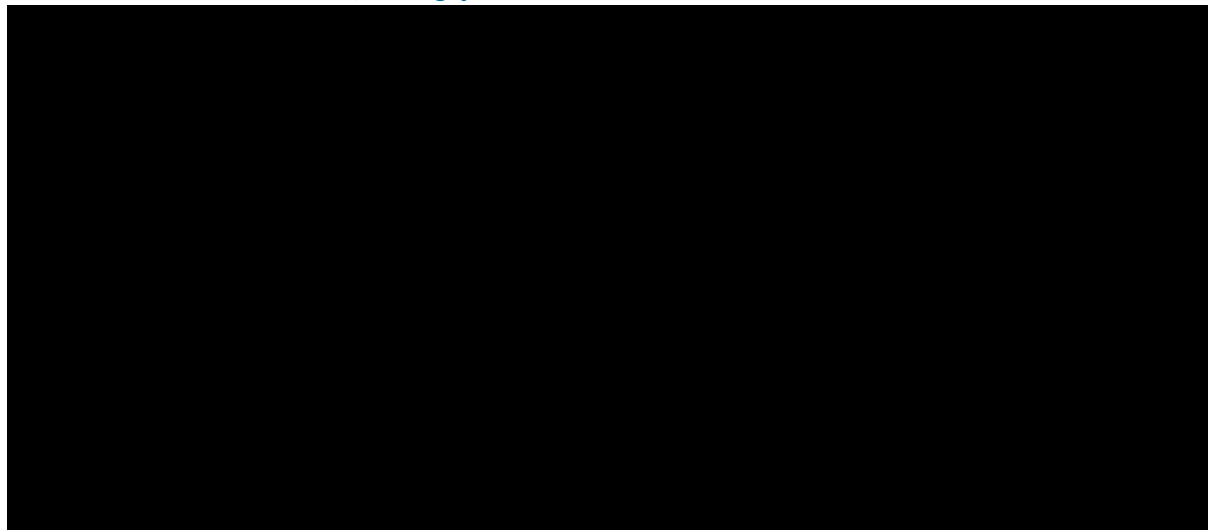
Wykres 2. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie neoadiuwantowe eBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; z uwzględnieniem RSS.



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



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



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

Szczegółową strukturę kosztów w podziale na wskazania oraz schematy leczenia przedstawia Tabela 23.

Tabela 23. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

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

Zgodnie z założeniami analizy podstawowej, koszty leków biologicznych stanowiły główną różnicę składową kosztów, obok kosztów podania w populacji chorych na mBC, gdzie wprowadzenie refundacji Phesgo umożliwia wygenerowanie oszczędności związanych możliwością podania ambulatoryjnego terapii skojarzonej PERT + TRAS, co obecnie nie jest uzasadnione ze względu na dostępność wyłącznie dożylną postaci pertuzumabu (Perjeta).

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

Tabela 24. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

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

6.1.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

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

Tabela 25. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

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

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

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

Tabela 26. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, analiza zbiorcza dla łącznej populacji docelowej (oba wskazania), bez uwzględnienia RSS.

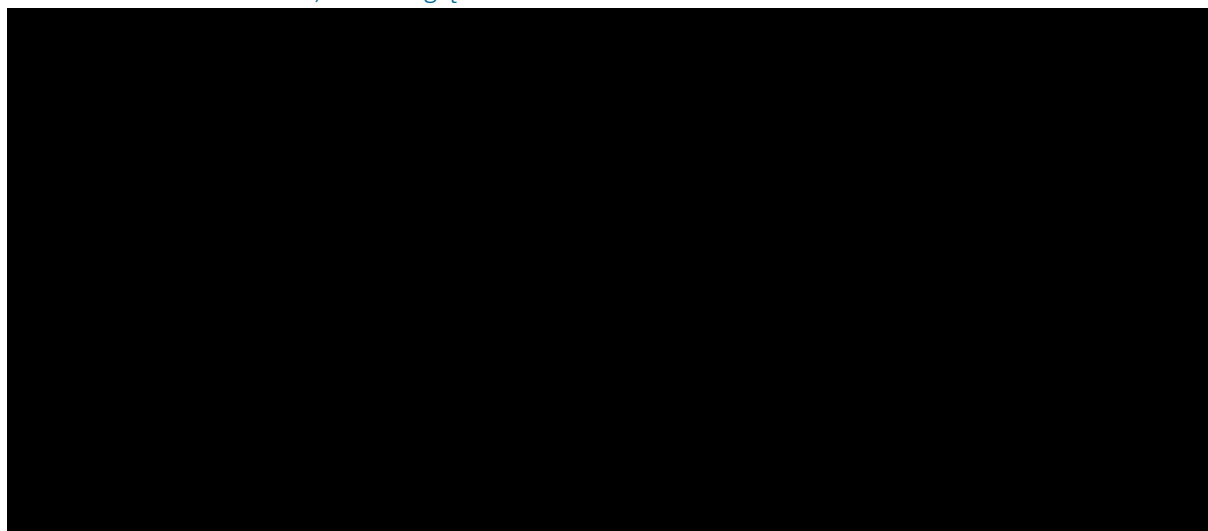
Wskazanie	Koszty terapii jednej pacjentki		Różnica kosztów, Phesgo vs: PERT IV+TRAS SC/IV
	Phesgo	PERT IV+TRAS SC/IV	
łączna populacja docelowa (leczenie neoadiuwantowe + leczenie zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi)	████████	████████	████████

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

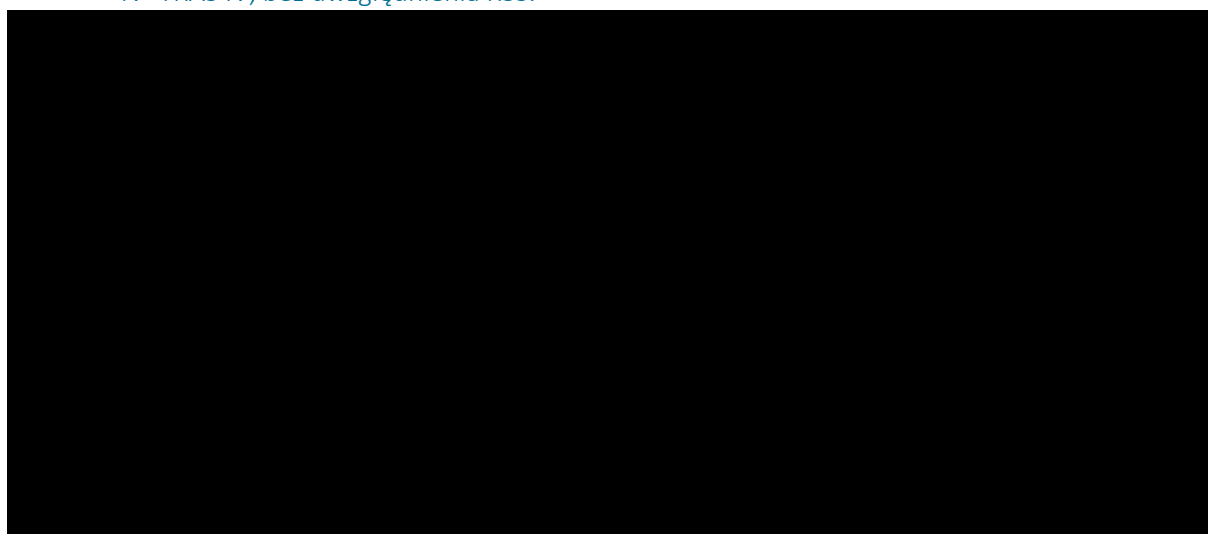
Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Phesgo.

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

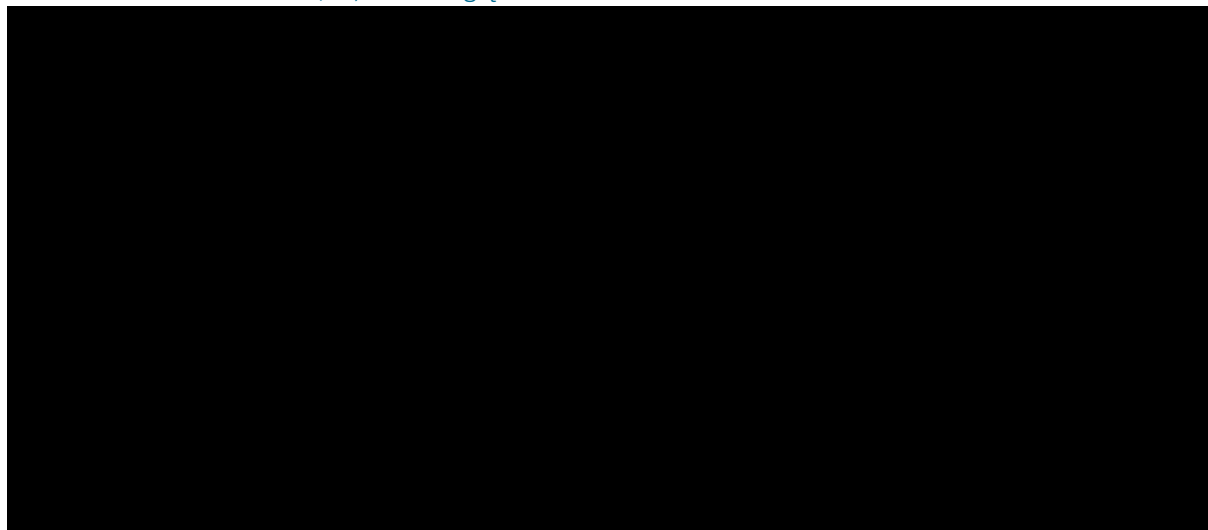
Wykres 5. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie neoadiuwantowe eBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; bez uwzględnienia RSS.



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



Wykres 7. Analiza minimalizacji kosztów, analiza zbiorcza dla obu wskazań i komparatorów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; bez uwzględnienia RSS.



Szczegółową strukturę kosztów w podziale na wskazania oraz schematy leczenia przedstawia Tabela 27.

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

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

Zgodnie z założeniami analizy podstawowej, koszty leków biologicznych stanowiły główną różnicę składową kosztów, obok kosztów podania w populacji chorych na mBC, gdzie wprowadzenie refundacji

Phesgo umożliwia wygenerowanie oszczędności związanych możliwością podania ambulatoryjnego terapii skojarzonej PERT + TRAS, co obecnie nie jest uzasadnione ze względu na dostępność wyłącznie dożylniej postaci pertuzumabu (Perjeta).

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

Tabela 28. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

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

6.2 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktów leczniczych Phesgo 1200 mg/600 mg i Phesgo 600 mg/600 mg, przy których inkrementalny koszt pomiędzy porównywanymi technologiami wynosi 0 zł.

Ceny progowe wyznaczono przy założeniu proporcji cenowych obu prezentacji Phesgo jak dla cen podstawowych (cena opakowania 1200 mg/600 mg = 150% ceny opakowania 600 mg/600 mg).

W oszacowaniach cen progowych dla wskazania mBC

[Redacted text block]

Wyniki analizy progowej ceny produktów leczniczych Phesgo 1200 mg/600 mg i Phesgo 600 mg/600 mg netto oraz brutto przedstawiono w tabelach poniżej, w wariantach bez uwzględnienia RSS (Tabela 29) oraz z uwzględnieniem RSS (Tabela 30).

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

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

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

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

Dodatkowo przeprowadzono analizę zbiorczą dla obu wskaźników i komparatorów – wyniki zamieszczono w kolejnej tabeli (Tabela 31).

Tabela 31. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Phesgo; analiza podstawowa, z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS.

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

7 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

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

7.1 Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

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

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV (chore z eBC lub mBC); z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]				Różnica kosztów [zł]		Cena progowa netto Phesgo [zł]			
	Phesgo (PERT +TRAS SC)	w tym koszt Phesgo	PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV	Phesgo vs PERT IV+TRAS SC	Phesgo vs PERT IV+TRAS IV	1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC)	600/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC)	1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV)	600/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV)
leczenie neoadiuwantowe eBC										
Podstawowy										
Min. liczba cyklu leczenia (3)										
Max. liczba cyklu leczenia (6)										
Cena TRAS IV (min.)										
Cena TRAS IV (max.)										
Cena punktu rozliczeniowego = 2 zł										
Masa ciała (min.)										
Masa ciała (max.)										
leczenie pierwszej linii mBC										
Podstawowy										
Bez dyskontowania										
Stała liczba cykli leczenia (50)										

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]				Różnica kosztów [zł]		Cena progowa netto Phesgo [zł]			
	Phesgo (PERT +TRAS SC)	w tym koszt Phesgo	PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV	Phesgo vs PERT IV+TRAS SC	Phesgo vs PERT IV+TRAS IV	1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC)	600/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC)	1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV)	600/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV)
Cena TRAS IV (min.)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Cena TRAS IV (max.)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Cena punktu rozliczeniowego = 2 zł	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Każde podanie Phesgo w ramach hospitalizacji	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont 3 lata	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont 10 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała (min.)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała (max.)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w każdym wariancie AW leczenie z zastosowaniem Phesgo pozostawało najtańszą opcją leczenia zarówno wczesnego, jak i zaawansowanego raka piersi. Zakres oszczędności w wyniku zastosowania Phesgo zamiast komparatora wynosi odpowiednio:

- ██████ zł (vs PERT IV+TRAS SC) i ██████ zł (vs PERT IV+TRAS IV) w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi,
- ██████ zł (vs PERT IV+TRAS SC) i ██████ zł (vs PERT IV+TRAS IV) w leczeniu zaawansowanego raka piersi.

Wyniki analizy wrażliwości względem ważonego komparatora i wskazania przedstawia Tabela 33.

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV (łączna populacja eBC i mBC); z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]			Różnica kosztów [zł] Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV	Cena progowa netto Phesgo [zł]	
	Phesgo (PERT +TRAS SC)	w tym koszt Phesgo	PERT IV+TRAS SC/IV		1200/600 mg	600/600 mg
Podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Min. liczba cyklu leczenia neoadiuwantowego (3)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Max. liczba cyklu leczenia neoadiuwantowego (6)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Cena TRAS IV (min.)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Cena TRAS IV (max.)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Cena punktu rozliczeniowego = 2 zł	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała (min.)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała (max)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Bez dyskontowania (mBC)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Stała liczba cykli leczenia mBC (50)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Każde podanie Phesgo w ramach hospitalizacji	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont 3 lata (mBC)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont 10 lat (mBC)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wzrost udziału TRAS IV (trend logarytmiczny)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wzrost udziału TRAS IV (trend liniowy)	██████	██████	██████	██████	██████	██████

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

7.2 Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

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

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV (chore z eBC lub mBC); bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]				Różnica kosztów [zł]		Cena progowa netto Phesgo [zł]			
	Phesgo (PERT/TRAS FDC)	w tym koszt Phesgo	PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV	Phesgo vs PERT IV+TRAS SC	Phesgo vs PERT IV+TRAS IV	1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC)	600/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC)	1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV)	600/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV)
leczenie neoadiuwantowe eBC										
Podstawowy										
Min. liczba cyklu leczenia (3)										
Max. liczba cyklu leczenia (6)										
Cena TRAS IV (min.)										
Cena TRAS IV (max.)										
Cena punktu rozliczeniowego = 2 zł										
Masa ciała (min.)										
Masa ciała (max.)										
leczenie pierwszej linii mBC										
Podstawowy										
Bez dyskontowania										
Stała liczba cykli leczenia (50)										

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]				Różnica kosztów [zł]		Cena progowa netto Phesgo [zł]			
	Phesgo (PERT/TRAS FDC)	w tym koszt Phesgo	PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV	Phesgo vs PERT IV+TRAS SC	Phesgo vs PERT IV+TRAS IV	1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC)	600/600 mg (vs PERT IV+TRAS SC)	1200/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV)	600/600 mg (vs PERT IV+TRAS IV)
Cena TRAS IV (min.)										
Cena TRAS IV (max.)										
Cena punktu rozliczeniowego = 2 zł										
Każde podanie Phesgo w ramach hospitalizacji										
Horyzont 3 lata										
Horyzont 10 lat										
Masa ciała (min.)										
Masa ciała (max)										

Wyniki analizy wrażliwości względem ważonego komparatora i wskazania przedstawia Tabela 35.

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV (łączna populacja eBC i mBC); bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]			Różnica kosztów [zł] Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV	Cena progowa netto Phesgo [zł]	
	Phesgo (PERT +TRAS SC)	w tym koszt Phesgo	PERT IV+TRAS SC/IV		1200/600 mg	600/600 mg
Podstawowy						
Min. liczba cyklu leczenia neoadiuwantowego (3)						
Max. liczba cyklu leczenia neoadiuwantowego (6)						
Cena TRAS IV (min.)						
Cena TRAS IV (max.)						

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]			Różnica kosztów [zł] Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV	Cena progowa netto Phesgo [zł]	
	Phesgo (PERT +TRAS SC)	w tym koszt Phesgo	PERT IV+TRAS SC/IV		1200/600 mg	600/600 mg
Cena punktu rozliczeniowego = 2 zł	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała (min.)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała (max)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Bez dyskontowania (mBC)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Stała liczba cykli leczenia mBC (50)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Każde podanie Phesgo w ramach hospitalizacji	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont 3 lata (mBC)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont 10 lat (mBC)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wzrost udziału TRAS IV (trend logarytmiczny)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wzrost udziału TRAS IV (trend liniowy)	██████	██████	██████	██████	██████	██████

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

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

W odniesieniu do wnioskowanej interwencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie przeprowadzano kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023); zob. Tabela 36.

Tabela 36. Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy.

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

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

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

9 Dyskusja

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

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

Wymienione powyżej terapie ujęte są w ramach wspólnego programu lekowego: „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)” (MZ 17/06/2025). Obecnie w ramach programu leczenia raka piersi refundowane są - jako oddzielne produkty lecznicze - zarówno pertuzumab jak i trastuzumab (w postaci do stosowania podskórnego). Od 1 marca 2023 roku trastuzumab w postaci dożylniej refundowany jest w ramach katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2025).

W związku z brakiem wykazania istotnych różnic w efektywności klinicznej między ocenianą interwencją a komparatorami (AKL Phesgo 2025), w analizie przyjęto technikę minimalizacji kosztów.

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

W zaktualizowanej wersji analizy ekonomicznej Wnioskodawca zdecydował się na wprowadzenie zmiany założenia dotyczącego kształtu grupy limitowej dla leku Phesgo. [REDACTED]

Ponadto, w związku z obserwowanym w ostatnich kilku latach – wskutek wprowadzenia produktów biopodobnych – obniżeniem średniej ceny dożylnego trastuzumabu IV, w analizie uwzględniono kilka scenariuszy cenowych TRAS IV – podstawowy, oparty na najbardziej aktualnych danych NFZ z grudnia 2024 r. oraz dwa warianty zakładające zmianę ceny biopodobnego trastuzumabu.

W analizie podstawowej z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Phesgo, wnioskowana interwencja jest terapią [REDACTED] od obu komparatorów (PERT+TRAS IV i PERT+TRAS SC) zarówno we wskazaniu leczenia przedoperacyjnego wczesnego raka piersi ([REDACTED] zł/pacjentkę) jak i we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka piersi ([REDACTED] zł/pacjentkę). W przeprowadzonej dodatkowo analizie zbiorczej dla obu wskazań i komparatorów oszacowano, że zastosowanie preparatu Phesgo jest opcją mniej kosztowną ([REDACTED] zł/pacjentkę) po uwzględnieniu RSS.

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników. W analizie z uwzględnieniem RSS, w każdym wariantcie AW leczenie z zastosowaniem Phesgo pozostawało najtańszą opcją leczenia w obu rozważanych wskazaniach. Warto wspomnieć, że lek Phesgo był już przedmiotem oceny przez AOTMiT w 2021 roku (Zlecenie MZ 142/2021) i w 2023 (Zlecenie MZ 68/2023). Przedłożona wówczas analiza ekonomiczna opierała się na założeniach bardzo zbliżonych do przyjętych w niniejszej analizie, a z oceny Analityków Agencji wynikało, że zostały one przez nich zaakceptowane jako wiarygodne. Jednocześnie, prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania leku Phesgo ze środków publicznych (Zlecenie MZ 142/2021), a w przypadku drugiego wniosku pozytywne stanowisko przekazała Rada przejrzystości (Zlecenie MZ 68/2023). W niniejszej wersji analizy ekonomicznej uwzględniono pogłębienie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Phesgo, dzięki któremu we wszystkich czterech wspomnianych porównaniach Phesgo jest obecnie terapią tańszą niż terapia alternatywna.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych, a także dodatkowe przeszukiwanie na portalach internetowych zagranicznych agencji HTA (Rozdział 12.2). W ramach przeprowadzonego przeszukiwania odnaleziono trzy pełnotekstowe analizy spełniające przyjęte kryteria – analizę kosztów-użyteczności zastosowania produktu Phesgo w leczeniu okołoooperacyjnym wczesnego HER-2 dodatniego raka piersi w Stanach Zjednoczonych (*Sussell 2022*) oraz dwie analizy minimalizacji kosztów związanych z leczeniem z zastosowaniem Phesgo lub pertuzumabem i trastuzumabem w oddzielnych preparatach: *Figallo 2024* i *Munzone 2023*. W analizie kosztów-użyteczności *Sussell 2022*, przy założonym progu WTP na poziomie 100 tys. \$/QALY, strategia z zastosowaniem produktu Phesgo była efektywna kosztowo względem każdej z alternatywnych strategii leczenia pooperacyjnego obejmujących zastosowanie PERT+TRAS IV w oddzielnych preparatach lub TRAS w monoterapii. Należy zaznaczyć, że wyniki odnalezionych badań ekonomicznych nie są możliwe do porównania z wynikami niniejszej analizy, ze względu na różne sposoby rozliczania kosztów poszczególnych procedur związanych z prowadzoną terapią w zależności od kraju.

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 10.

10 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy przedstawiono w punktach poniżej:

- 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 (*FeDeriCa*, *CLEO-PATRA*). Zmiana założeń dotyczących liczby cykli oraz horyzontu czasowego nie prowadziła jednak do zmiany wnioskowania z analizy;
- wagi przyjęte w oszacowaniu wyniku zbiorczego analizy opierają się na założeniach dotyczących liczby chorych rozpoczynających w horyzoncie analizy wpływu na budżet opartą na pertuzumabie terapię raka piersi w programie lekowym i jak każde prognozy mogą być obciążone niepewnością, co jednak nie ma wpływu na przedstawione wyniki osobno dla wyróżnionych 4 porównań (eBC/mBC i TRAS IV/TRAS S.C.).

11 Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Phesgo jest mniej kosztowne od pertuzumabu i trastuzumabu w oddzielnych preparatach, niezależnie od formy podania trastuzumabu (dożylnie lub podskórnie) oraz wskazań (leczenie neoadiuwantowe wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oraz leczenie zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi), po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu Phesgo. Średnie [REDACTED] w analizie zbiorczej dla obu wskazań i komparatorów oszacowano na [REDACTED] zł/pacjentkę w wariancie z uwzględnieniem RSS.

Zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy zaznaczyć, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzielalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Phesgo.

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

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

12 Załączniki

12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

12.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

12.2.1 Metodyka

12.2.1.1 Cel

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

12.2.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono kryteria włączenia oraz wykluczenia analizowanych publikacji.

Tabela 37. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

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

12.2.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono **20 lutego 2025 roku**, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Embase, PubMed, Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

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

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	trastuzumab	16 129
#2	pertuzumab	1 954
#3	#1 AND #2	1 713
#4	"fixed dose"	10 718
#5	hyaluronidase	13 310
#6	#4 OR #5	24 010
#7	#3 AND #6	28
#8	"phesgo"	14
#9	#7 OR #8	32
#10	cost-effectiveness OR pharmaco-economic OR cost utility OR CUA OR costs OR cost analysis OR economic	1 675 668

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#11	#9 AND #10	5

Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi lub leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi – *Embase*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	trastuzumab	55 348
#2	pertuzumab	9 343
#3	#1 AND #2	8 595
#4	'fixed dose'	17 722
#5	hyaluronidase	13 783
#6	#4 OR #5	31 450
#7	#3 AND #6	152
#8	'phesgo'	40
#9	#7 OR #8	154
#10	'cost-effectiveness' OR pharmaco-economic OR 'cost utility' OR CUA OR costs OR 'cost analysis' OR economic	845 868
#11	#9 AND #10	23

Tabela 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi lub leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	trastuzumab	3 865
#2	pertuzumab	943
#3	#1 AND #2	860
#4	"fixed dose"	8 532
#5	hyaluronidase	941
#6	#4 OR #5	9 464
#7	#3 AND #6	48
#8	"phesgo"	17
#9	#7 OR #8	54
#10	cost-effectiveness OR pharmaco-economic OR cost utility OR CUA OR costs OR cost analysis OR economic	87 189
#11	#9 AND #10	3

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 31 publikacji, które zostały podane analizie.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

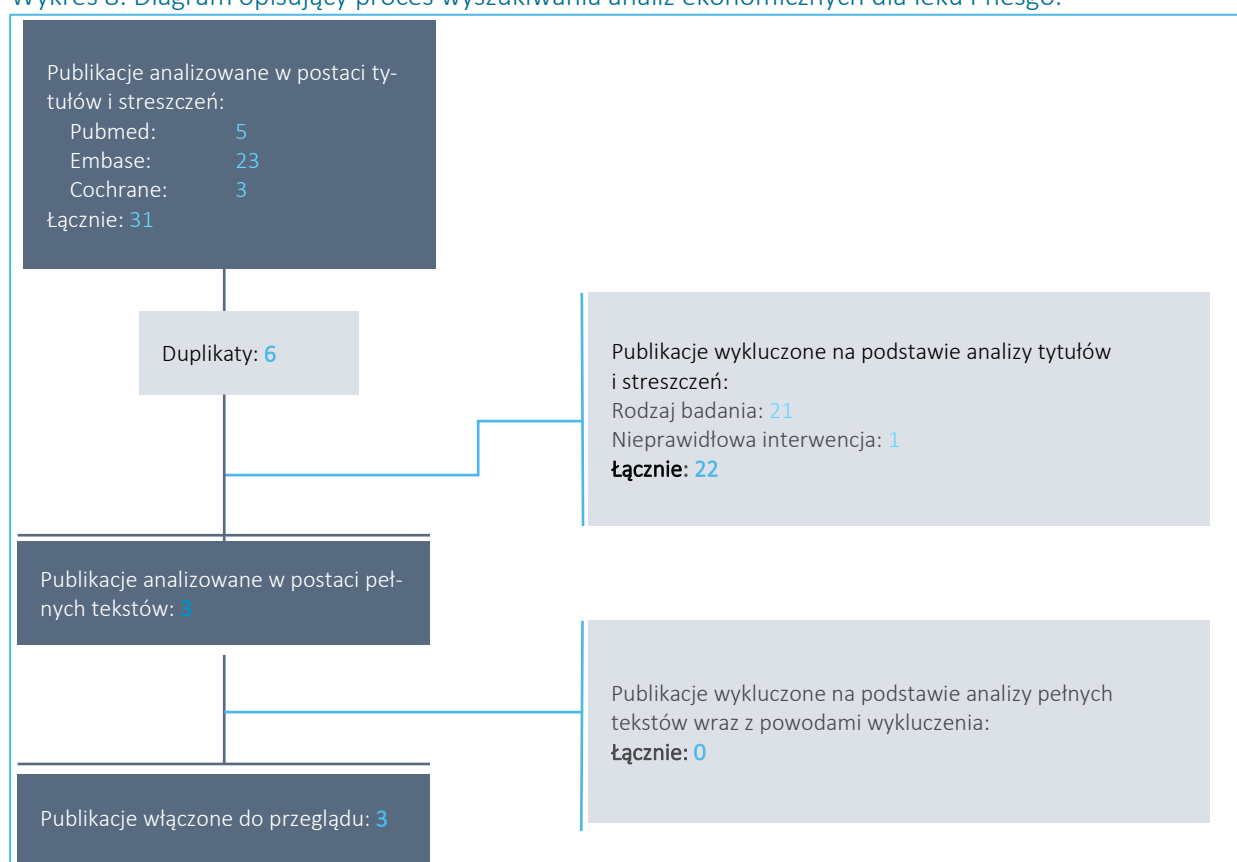
w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

12.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 31 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe zostały przeanalizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

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

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



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 pełnotekstowe analizy, które spełniały zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu badań ekonomicznych: *Figallo 2024*, *Munzone 2023*, *Sussell 2022*. W poniższej tabeli zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania preparatu złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi.

Tabela 41. Przegląd badań ekonomicznych i raportów HTA dla terapii pertuzumab/trastuzumab FDC w leczeniu HER-2 dodatniego raka piersi.

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki
Figallo 2024	<u>Kraj:</u> Peru <u>Populacja:</u> przerzutowy HER2-dodatni rak piersi <u>Sposób modelowania:</u> brak (analiza minimalizacji kosztów) <u>Typ analizy:</u> CMA <u>Perspektywa:</u> płatnika, społeczna; <u>Horyzont:</u> 1 rok (pełne 18 cykli leczenia) <u>Dyskontowanie:</u> - <u>Próg opłacalności (WTP):</u> -	pertuzumab/trastuzumab FDC (Phesgo) vs pertuzumab IV + trastuzumab IV	<u>Oszczędności na 1 pacjenta:</u> ▪ koszty personelu medycznego: 1 314 \$ ▪ koszty nielekowe (materiały): 999 \$ ▪ koszty lekowe: 332 \$ ▪ pozostałe koszty nielekowe: 3 082 \$
Munzone 2023	<u>Kraj:</u> Włochy <u>Populacja:</u> HER2-dodatni rak piersi <u>Sposób modelowania:</u> - <u>Typ analizy:</u> CMA <u>Perspektywa:</u> płatnika, pacjenta; <u>Horyzont:</u> 1 rok <u>Dyskontowanie:</u> - <u>Próg opłacalności (WTP):</u> -	pertuzumab/trastuzumab FDC (Phesgo) vs pertuzumab IV + trastuzumab IV	<u>Oszczędności roczne:</u> 93 455 € przy założeniu leczenia 53 pacjentów (1 763,30 €/1 pacjenta)
Sussell 2022	<u>Kraj:</u> USA; <u>Populacja:</u> wczesny HER2-dodatni rak piersi (leczenie okołoperacyjne: neoadiuwantowe +/- adiuwantowe) <u>Sposób modelowania:</u> hybryda drzewa decyzyjnego i modelu Markowa <u>Typ analizy:</u> CUA <u>Perspektywa:</u> płatnika; <u>Horyzont:</u> 51 lat; cykl 1-miesięczny <u>Dyskontowanie:</u> 3% (koszty, efekty) <u>Próg opłacalności (WTP):</u> 100 000 \$/QALY	<u>Strategia I:</u> Phesgo (neoadiuwant)-> Phesgo (adiuwant gdy pCR po zabiegu) / T-DM1 (adiuwant gdy brak pCR) <u>Strategia II:</u> PERT + TRAS IV oryginalny (neoadiuwant)-> TRAS IV oryginalny (adiuwant gdy pCR) / T-DM1 (adiuwant gdy brak pCR) <u>Strategia III:</u> PERT + TRAS IV biopodobny (neoadiuwant)-> TRAS IV biopodobny (adiuwant gdy pCR) / T-DM1 (adiuwant gdy brak pCR) <u>Strategia IV:</u> PERT + TRAS IV oryginalny (neoadiuwant)-> PERT + TRAS IV oryginalny (adiuwant gdy pCR) / T-DM1 (adiuwant gdy brak pCR) <u>Strategia V:</u> PERT + TRAS IV biopodobny (neoadiuwant)-> PERT + TRAS IV biopodobny (adiuwant gdy pCR) / T-DM1 (adiuwant gdy brak pCR) <u>Strategia VI:</u> TRAS IV oryginalny (neoadiuwant)-> TRAS IV oryginalny (adiuwant gdy pCR) / TRAS IV oryginalny (adiuwant gdy brak pCR) <u>Strategia VII:</u> TRAS IV biopodobny (neoadiuwant)-> TRAS IV biopodobny (adiuwant gdy pCR) / TRAS IV biopodobny (adiuwant gdy brak pCR)	<u>Inkrementalny koszt (Strategia I vs):</u> vs Strategia II: 982\$ vs Strategia III: 7 575\$ vs Strategia IV: -19 365\$ vs Strategia V: -12 772\$ vs Strategia VI: -46 027\$ vs Strategia VII: -39 434\$ <u>Inkrementalne QALY (Strategia I vs):</u> vs Strategia II: 0,092 vs Strategia III: 0,092 vs Strategia IV: 0 vs Strategia V: 0 vs Strategia VI: 0,806 vs Strategia VII: 0,806 <u>ICER (strategia I):</u> vs Strategia II: 10 609\$ vs Strategia III: 81 793\$ vs Strategia IV: dominująca vs Strategia V: dominująca vs Strategia VI: dominująca vs Strategia VII: dominująca

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki
			Wniosek: Strategia z zastosowaniem Phesgo jest efektywna kosztowo przy ustalonym progu WTP = 100 tys. \$/QALY

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

12.2.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Dodatkowo **20 lutego 2025 r.** wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Phesgo w leczeniu pacjentek z wczesnym lub zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD Phesgo 2025):

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zasobów internetowych wymienionych powyżej agencji HTA nie odnaleziono publikacji dotyczących produktu leczniczego Phesgo w leczeniu pacjentek z wczesnym lub zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi.

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

Tabela 42. Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii przez określoną liczbę cykli leczenia (krzywa TTOT na podst. badania CLEOPATRA; pierwsze 200 cykli).

cykl	% leczonych	cykl	% leczonych	cykl	% leczonych	cykl	% leczonych	cykl	% leczonych
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

cykl	% leczo- nych	cykl	% leczo- nych	cykl	% leczo- nych	cykl	% leczo- nych	cykl	% leczo- nych
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■	■	■
25	■	■	■	■	■	■	■	■	■
26	■	■	■	■	■	■	■	■	■
27	■	■	■	■	■	■	■	■	■
28	■	■	■	■	■	■	■	■	■
29	■	■	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■	■	■
31	■	■	■	■	■	■	■	■	■
32	■	■	■	■	■	■	■	■	■
33	■	■	■	■	■	■	■	■	■
34	■	■	■	■	■	■	■	■	■
35	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

cykl	% leczo- nych	cykl	% leczo- nych	cykl	% leczo- nych	cykl	% leczo- nych	cykl	% leczo- nych
36	■	■	■	■	■	■	■	■	■
37	■	■	■	■	■	■	■	■	■
38	■	■	■	■	■	■	■	■	■
39	■	■	■	■	■	■	■	■	■
40	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Spis Tabel

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Phesgo.	19
Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Phesgo oraz symulacja grupy limitowej.	21
Tabela 3. Wnioskowane warunki finansowania produktu leczniczego Phesgo.	24
Tabela 4. Udział poszczególnych subpopulacji i komparatorów w zbiorczej analizie minimalizacji kosztów.	28
Tabela 5. Udział poszczególnych subpopulacji i komparatorów w zbiorczej analizie minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości.	29
Tabela 6. Charakterystyki pacjentek wykorzystane w modelu ekonomicznym.	33
Tabela 7. Średnia masa ciała kobiet z rakiem piersi w Polsce.	33
Tabela 8. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.	38
Tabela 9. Cena jednostkowa (efektywna) produktu leczniczego Phesgo (wariant bez uwzględnienia RSS).	39
Tabela 10. Cena jednostkowa (efektywna) produktu leczniczego Phesgo (wariant z uwzględnieniem RSS).	39
Tabela 11. Cena jednostkowa (efektywna) pertuzumabu IV (Perjeta 420 mg) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem (SC lub IV).	40
Tabela 12. Cena jednostkowa (efektywna) trastuzumabu SC (Herceptin 600 mg) stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem.	40
Tabela 13. Ceny jednostkowe (efektywne) trastuzumabu IV i chemioterapii.	40
Tabela 14. Dawkowanie ocenianej interwencji i komparatorów.	41
Tabela 15. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1k do NFZ 29/2025).	43
Tabela 16. Koszt podania leków w przyjętych schematach leczenia (Phesgo, PERT IV+TRAS SC, PERT IV+TRAS IV).	44
Tabela 17. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi (zał. 1l do NFZ 29/2025).	45
Tabela 18. Zestawienie kosztów cyklu terapii neoadiuwantowej eBC oraz leczenia mBC.	45
Tabela 19. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.	47
Tabela 20. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.	48
Tabela 21. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.	50
Tabela 22. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, analiza zbiorcza dla łącznej populacji docelowej (oba wskazania), z uwzględnieniem RSS.	51
Tabela 23. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.	53
Tabela 24. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.	53

Tabela 25. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	54
Tabela 26. Analiza minimalizacji kosztów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, analiza zbiorcza dla łącznej populacji docelowej (oba wskazania), bez uwzględnienia RSS.	54
Tabela 27. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	56
Tabela 28. Szczegółowa struktura kosztów w CMA, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	57
Tabela 29. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Phesgo; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	58
Tabela 30. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Phesgo; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.	58
Tabela 31. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Phesgo; analiza podstawowa, z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS.	59
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV (chore z eBC lub mBC); z uwzględnieniem RSS.	60
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV (łączna populacja eBC i mBC); z uwzględnieniem RSS.	62
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV (chore z eBC lub mBC); bez uwzględnienia RSS.	63
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV (łączna populacja eBC i mBC); bez uwzględnienia RSS.	64
Tabela 36. Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy.	66
Tabela 37. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	73
Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi lub leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi – <i>PubMed</i>	73
Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi lub leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi – <i>Embase</i>	74
Tabela 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi lub leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi – <i>Cochrane Library</i>	74
Tabela 41. Przegląd badań ekonomicznych i raportów HTA dla terapii pertuzumab/trastuzumab FDC w leczeniu HER-2 dodatniego raka piersi.	76
Tabela 42. Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii przez określoną liczbę cykli leczenia (krzywa TTOT na podst. badania CLEOPATRA; pierwsze 200 cykli).	77

Spis Wykresów

Wykres 1. Krzywa czasu pozostawania na leczeniu PERT+TRAS+DOC (na podst. <i>AE Perjeta 2015</i>).....	36
Wykres 2. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie neoadiuwantowe eBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; z uwzględnieniem RSS.	51
Wykres 3. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie 1. linii mBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; z uwzględnieniem RSS.....	52
Wykres 4. Analiza minimalizacji kosztów, analiza zbiorcza dla obu wskazań i komparatorów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; z uwzględnieniem RSS.	52
Wykres 5. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie neoadiuwantowe eBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; bez uwzględnienia RSS.	55
Wykres 6. Analiza minimalizacji kosztów, leczenie 1. linii mBC, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC vs PERT IV+TRAS IV; bez uwzględnienia RSS.	55
Wykres 7. Analiza minimalizacji kosztów, analiza zbiorcza dla obu wskazań i komparatorów, Phesgo vs PERT IV+TRAS SC/IV; bez uwzględnienia RSS.	56
Wykres 8. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Phesgo.....	75

Piśmiennictwo

- AE Perjeta 2015** Aestimo s.c. Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. Kraków, 2015 r.
- AE Perjeta 2017** Aestimo s.c. Analiza ekonomiczna. Perjeta (pertuzumab) w leczeniu neoadiuwantowym chorych na raka piersi. Kraków, 2017 r.
- AKL Phesgo 2025** Aestimo s.c. Phesgo (trastuzumab + pertuzumab) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy lub uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza kliniczna. Kraków, 2025
- AOTMiT 13/06/2024** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- APD Phesgo 2025** Aestimo s.c. Phesgo (trastuzumab + pertuzumab) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy lub uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2025
- Baselga 2012** Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109-119. doi:10.1056/NEJMoa1113216
- BIA Phesgo 2025** Aestimo s.c. Phesgo (trastuzumab + pertuzumab) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy lub uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza wpływu na budżet. Aestimo s.c. Kraków, 2025
- Biskup 2014** Biskup M, Król H, Czesak J, Krupnik S, Bełkowska B, Żak M. Sprawność i niepełnosprawność kobiet w starszym wieku po amputacji piersi. *Gerontol Pol.* 2014; 3: 127-134
- ChPL Herceptin** Charakterystyka produktu leczniczego Herceptin. Aktualizacja opublikowana w dniu 21. sierpnia 2024 r., dostępna on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>. Data ostatniego dostępu: 20.02.2025 r.
- ChPL Perjeta** Charakterystyka produktu leczniczego Perjeta opublikowana w dniu 2. kwietnia 2013 r., zaktualizowana 5. kwietnia 2024 r., dostępna on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>. Data ostatniego dostępu: 20.02.2025 r.
- ChPL Phesgo** Charakterystyka produktu leczniczego Phesgo opublikowana w dniu 13. stycznia 2021 r., zaktualizowana 22. sierpnia 2024 r., dostępna on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo>. Data ostatniego dostępu: 20.02.2025 r.
- Demuth 2018** Demuth A, Nowaczyk P, Czerniak U. Stan odżywienia oraz nawyki i preferencje żywieniowe kobiet leczonych z powodu nowotworu piersi. *Probl Hig Epidemiol.* 2018; 99(2): 172-179
- DGL 23/05/2025** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2025 r. opublikowany w związku z: § 31 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 9/2025/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie

	programy lekowe oraz § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 10/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
	https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8781.html
EMA 2021	European Medicines Agency. Human medicines: highlights of 2020. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2020
Figallo 2024	Figallo M, Delgado MF, Gonzalez M, Arenas . Cost minimization analysis of treatments for metastatic HER2-positive breast cancer in Peru: Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injections. PLoS One 2024; 19(11):e0295730
Frączek 2004	Frączek J, Herman K, Łobaziewicz W. Wskaźnik masy ciała a przebieg okołoperacyjny u kobiet chorych na raka piersi. Współczesna Onkologia. 2004; 8(10): 483-488
Gianni 2012	Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2012;13(1):25-32. doi:10.1016/S1470-2045(11)70336-9
Hojan 2013	Hojan K, Ozga-Majchrzak O, Liszka M. Wpływ regularnych ćwiczeń fizycznych na jakość życia kobiet w trakcie chemioterapii raka piersi. Nowiny Lekarskie. 2013; 82(3): 215-221
Kozierkiewicz 2013	Kozierkiewicz A., Baza danych NFZ zawierająca zestawienie kosztów świadczeń dla podgrupy 2 835 chorych na raka piersi w okresie styczeń 2009 – lipiec 2012, materiały nieopublikowane - udostępnione bezpośrednio przez autora. Materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny
Kruk 2007	Kruk J. Association of Lifestyle and Other Risk Factors with Breast Cancer According to Menopausal Status: A Case-Control Study in the Region of Western Pomerania (Poland). Asian Pacific J Cancer Prev. 2007; 8: 513-524
Lange 2014	Lange E et al. Wybrane zwyczaje żywieniowe kobiet ze złośliwym nowotworem piersi w zależności od ich wieku i masy ciała. Probl Hig Epidemiol. 2014. 95(2): 317-324
MAHTA 2013	Binowski G, Kalinowska A, Rusek M, Ryczkowski A (MAHTA Sp. z o.o.). Perjeta (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+) – Analiza ekonomiczna, Warszawa 2013.
Małecką-Massalską 2012	Małecką-Massalska T, Chara K, Smolen A, Kurylcio A, Polkowski W, Lupa-Zatwarnicka K. Bioimpedance vector pattern in women with breast cancer detected by bioelectric impedance vector analysis. Preliminary observations. Ann Agric Environ Med. 2012;19(4):697-700.
Munzone 2023	Munzone E, Fabi A, Buono G, Caputo R, Montagna E, Negri M, Nuzzo F, Palazzo A, Paris I, Conti L, Baggi A, Franzini JM, De Laurentiis . The PHASTER Study: Economic and Organizational Impact of Subcutaneous (SC) Pertuzumab and Trastuzumab Fixed-Dose Combination (PH FDC SC) for Treatment of HER2+ Breast Cancer Patients. Drugs Ther Perspect 2023; 39(12):432-446
MZ 142/2021	AOTMiT. Zlecenie MZ nr 142/2021. Phesgo, Pertuzumabum Trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg 600 mg, 1, fiol. 10 ml, Phesgo, Trastuzumabum Pertuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg 1200 mg, 1, fiol. 15 ml. Wskazanie: Rak piersi we wczesnym stadium - leczenie neoadjuwantowe, Rak piersi z przerzutami. Dostęp online pod adresem: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7535-142-2021-zlc . Data ostatniego dostępu: 20.02.2025 r.
MZ 17/06/2025	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 16 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.

MZ 24/10/2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
MZ 68/2023	AOTMiT. Zlecenie MZ nr 68/2023. Phesgo, trastuzumabum pertuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg 1200 mg, 1, fiol. 15 ml, GTIN: 07613326036023; Phesgo, pertuzumabum trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg 600 mg, 1, fiol. 10 ml, GTIN: 07613326036191. Wskazanie: Leczenie chorych na raka piersi. Dostęp online pod adresem: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8124-68-2023-zlc . Data ostatniego dostępu: 20.02.2025 r.
MZ 97/2024	AOTMiT. Zlecenie MZ nr 97/2024. Tecentriq, Atezolizumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg, 15, ml, GTIN: 07613326061872 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Wskazanie: we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Dostęp online pod adresem: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8541-97-2024-zlc . Data ostatniego dostępu: 20.02.2025 r.
NFZ 29/2025	Zarządzenie Nr 29/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 24 kwietnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej. Dostępne online pod adresem: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-292025dgl,7854.html
Pacholczak 2016	Pacholczak R, Klimek-Piotrowska W, Kuszmiersz P. Associations of anthropometric measures on breast cancer risk in pre- and postmenopausal women—a case-control study. J Physiol Anthropol. 2016;35(1):7. doi:10.1186/s40101-016-0090-x
Sussell 2022	Sussell JA, Roth JA, Meyer CS, Fung A, Hansen SA. Assessment of the Cost-Effectiveness of HER2-Targeted Treatment Pathways in the Neoadjuvant Treatment of High-Risk HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer. Adv Ther. 2022;39(3):1375-1392. doi:10.1007/s12325-022-02047-y
Szczepańska-Gieracha 2010	Szczepańska-Gieracha J, Malicka I, Figuła M, Rymaszewska J, Woźniewski M. Wpływ ośmiotygodniowego treningu nordic walking na jakość życia kobiet po mastektomii. Onkologia Polska. 2010;13(2):90–95
Tan 2021	Tan AR, Im S-A, Mattar A, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. The Lancet Oncology. 2021;22(1):85-97. doi:10.1016/S1470-2045(20)30536-2
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
von Minckwitz 2017	von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017;377(2):122-131. doi:10.1056/NEJMoa1703643