



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.34.2025

Data ukończenia: 23 lipca 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: dane osobowe.

Wykaz wybranych skrótów

ASCO	American Society of Clinical Oncology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT/AST	aminotransferaza asparaginianowa
AUC0-21	pole pod krzywą stężenia leku w surowicy w dniach 0-21 (Area Under the Curve)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	analiza wpływu na budżet
bd.	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCA	analiza konsekwencji kosztów (cost consequences analysis)
CD	cena detaliczna
CDK4/6	kinaza 4/6 zależna od cyklin
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
Cmax	maksymalne stężenie leku w surowicy (maximum serum concentration)
CTH	chemioterapia
Ctrough	minimalne stężenie leku w surowicy, mierzone przed podaniem kolejnej dawki (serum trough concentration)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DCIS	przebiegający przewodowy rak piersi (ductal carcinoma in situ)
DFS	przeżycie wolne od wznowy choroby (disease-free survival)
DRFI	Czas do wznowy odległej (Distant Recurrence-Free Interval)
EBC	Rak piersi we wczesnym stadium (early breast cancer)
EBM	Medycyna oparta na dowodach (Evidence Based Medicine)
ECHO	badanie echokardiograficzne serca
ECOG	skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową (Eastern Cooperative Oncology Group)
EFS	przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)

EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
ER	receptory estrogenowe (Estrogen Receptors)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDC	preparat złożony, zawierający leki do stosowania w stałych dawkach, tj. niezależnie od masy i powierzchni ciała (Fixed-Dose Combination)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GM	średnia geometryczna (geometric mean)
GMR	iloraz średnich geometrycznych (geometric mean ratio)
GnRH	Hormon uwalniający gonadotropinę (Gonadotropin-Releasing Hormone)
HAS	Haute Autorité de Santé
HCPQ	Healthcare Professional Questionnaires
HER2+	obecność receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (Health Related Quality of Life)
iDFS	przeżycie bez wznowy inwazyjnej
IHC	Badanie immunohistochemiczne (Immunohistochemistry)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	Badanie hybrydyzacji in-situ (In Situ Hybridization)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intention To Treat)
I.V.	podanie dożylnie (iniectio intravenosa)
IV-P+H	Terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem prowadzona z zastosowaniem dwóch odrębnych produktów leczniczych, przeznaczonych do wlewów dożylnych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025 poz. 750)
LVD	Dysfunkcja lewej komory (Left Ventricular Dysfunction)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory serca (Left Ventricular Ejection Fraction)
LY	lata życia (life years)
MBC	rak piersi z przerzutami (metastatic breast cancer)
MUGA	wielobramkowa angiografia radioizotopowa (Multi-Gated Acquisition Scan)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)

NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OR	Iloraz szans (Odds Ratio)
OS	przeżycie całkowite
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
pCR	całkowita odpowiedź patologiczna
PERT	pertuzumab
PFS	czas wolny od progresji
PgR	receptory progesteronowe
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PO	poziom odpłatności
PPQ	Patient Preference Questionnaire
PROs	ocena drogi podania przez pacjentki
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	Jakość życia (Quality of Life)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie 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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
S.C.	podanie podskórne (Inieccio subcutanea)
SC-FDC-PH	terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem prowadzona z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego do wstrzyknięć podskórnych
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TASQ	Therapy Administration Satisfaction Questionnaire
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRAS	Trastuzumab
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 1915, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZIN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	17
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	17
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	19
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	19
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	20
3.2. Problem zdrowotny	21
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44

4.3.	Komentarz Agencji	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	46
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	51
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	53
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	54
5.4.	Komentarz Agencji	54
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	55
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	60
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	61
6.4.	Komentarz Agencji	61
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	63
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	64
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	67
10.	Kluczowe informacje i wnioski	68
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	72
12.	Źródła.....	73
13.	Załączniki.....	76

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.05.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.521.2025.15.MKO
PLR.4500.522.2025.14.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Phesgo, pertuzumab/trastuzumab, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, fiol.10ml, GTIN 07613326036191
 - Phesgo, pertuzumab/trastuzumab, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, fiol. 10 ml, GTIN 07613326036023
- Wnioskowane wskazanie:
zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10:C50)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Phesgo, pertuzumab/trastuzumab, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, fiol.10ml, GTIN 07613326036191: [REDACTED]
- Phesgo, pertuzumab/trastuzumab, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, fiol. 10 ml, GTIN 07613326036023: [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

Wnioskodawca

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 28

02-672 Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.05.2025 r., znak PLR.4500.521.2025.15.MKO, PLR.4500.522.2025.14.MKO (data wpływu do AOTMiT 13.05.2025 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Phesgo, pertuzumab/trastuzumab, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, fiol.10ml, GTIN 07613326036191;
- Phesgo, pertuzumab/trastuzumab, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, fiol. 10 ml, GTIN 07613326036023

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.05.2025 r., znak OT.423.1.34.2025.6.PB. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 26.06.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Phesgo stosowanego w raku piersi z przerzutami oraz raku piersi we wczesnym stadium, w leczeniu neoadjuwantowym. Kraków, 2025.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Phesgo stosowanego w raku piersi z przerzutami oraz raku piersi we wczesnym stadium, w leczeniu neoadjuwantowym. Kraków, 2025.
- Analiza ekonomiczna dla leku Phesgo stosowanego w raku piersi z przerzutami oraz raku piersi we wczesnym stadium, w leczeniu neoadjuwantowym. Kraków, 2025.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Phesgo stosowanego w raku piersi z przerzutami oraz raku piersi we wczesnym stadium, w leczeniu neoadjuwantowym. Kraków, 2025.
- Odpowiedź na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przekazana pismem z dnia 26.06.2025 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Phesgo, (pertuzumab/trastuzumab), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, fiol.10ml, GTIN 07613326036191; Phesgo, (pertuzumab/trastuzumab), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, fiol. 10 ml, GTIN 07613326036023
Kod ATC	L01FY01 – Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Pertuzumab/trastuzumab
Droga podania	podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pertuzumab i trastuzumab są rekombinowanymi humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi klasy IgG1, których działanie jest ukierunkowane na receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2). Obie substancje wiążą się z konkretnymi subdomenami HER2 bez konkutowania ze sobą i mają uzupełniające się mechanizmy zaburzania szlaku sygnałowego HER2: - Pertuzumab jest specyficznie ukierunkowany na domenę zewnątrzkomórkową dimeryzacji (subdomena II) HER2 i dzięki temu blokuje zależną do ligandu heterodimeryzację HER2 z innymi członkami rodziny HER, w tym receptorem nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), HER3 i HER4. W rezultacie pertuzumab hamuje sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch głównych szlaków sygnałowych: kinazy aktywowanej mitogenami (MAP) i kinazy 3 fosfoinozytolowej (PI3K). Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. - Trastuzumab wiąże się z subdomeną IV zewnątrzkomórkowej domeny białka HER2, aby zahamować niezależne od ligandu i zachodzące za pośrednictwem HER2 przekazywanie sygnału dotyczące proliferacji i przeżycia w ludzkich komórkach guza wykazujących nadekspresję HER2. Ponadto, obie substancje są mediatorami cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (ADCC). W warunkach in vitro zarówno pertuzumab, jak i trastuzumab wykazują działanie typu ADCC preferencyjnie wobec komórek guza wykazujących nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)
Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi – kryteria kwalifikacji do programu lekowego	W programie finansuje się leczenie przedoperacyjne lub pooperacyjne anty-HER2 oraz do 4 linii leczenia anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-dodatniego raka piersi substancjami: 1) trastuzumab; 2) pertuzumab; 3) trastuzumab emtanzyna; 4) tukatynib; 5) trastuzumab derukstekan. W leczeniu przedoperacyjnym stosowany jest: trastuzumab lub trastuzumab z pertuzumabem (podawane niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego). W leczeniu uzupełniającym stosowany jest: trastuzumab oraz trastuzumab emtanzyna. W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem trastuzumabu emtanzyny. W leczeniu anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.1.1.-2.1.6.: 1) pertuzumab łącznie z trastuzumabem (podawane niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i docetakselem w pierwszej linii leczenia, a jeśli wcześniej była stosowana terapia przedoperacyjna trastuzumabem +/-

	pertuzumabem lub uzupełniającą trastuzumabem, czas od jej zakończenia do nawrotu musi wynosić powyżej 12 miesięcy; 2) trastuzumab łącznie z chemioterapią, hormonoterapią lub samodzielnie w pierwszej linii leczenia chorych, które nie otrzymywały trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym lub uzupełniającym; trastuzumab może być także stosowany w drugiej lub kolejnych liniach leczenia paliatywnego, jeśli chora wcześniej nie otrzymywała terapii anty-HER2; 3) trastuzumab emtanzyna w drugiej lub trzeciej linii leczenia, a w pierwszej tylko, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca trastuzumabem i czas od jej zakończenia do nawrotu wynosi nie więcej niż 12 miesięcy lub nawrót wystąpił w jej trakcie; 4) trastuzumab derukstekan w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii leczenia stosowanej z powodu nieoperacyjnego lub zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi po zastosowaniu co najmniej jednej linii terapii anty-HER2. 1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje: 1.1.1. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo 1.1.2. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią albo 1.1.3. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo 1.1.4. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem emtanzyną. Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi: 1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi; 2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH); 3) stopień zaawansowania: a) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi trastuzumabem: – nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 10 mm lub obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych, lub – nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego, albo b) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią: nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 20 mm i jest 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, albo c) w przypadku wyłącznie leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem: – wyjściowo średnica guza powyżej 5mm lub cecha cN1, jeżeli chore otrzymały systemowe leczenie przedoperacyjne (w tym zawierające trastuzumab lub pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią), lub – średnica komponentu inwazyjnego guza piersi powyżej 5mm lub obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanego systemowego leczenia przedoperacyjnego, albo
--	---

	d) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem; albo e) wyłącznie w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem emtanzyną: – pierwotny stopień zaawansowania I-III, oraz – zakończona przedoperacyjna chemioterapia zawierająca taksoid i przedoperacyjna terapia anty-HER2, oraz – potwierdzenie patomorfologiczne obecności choroby resztkowej w piersi lub węzłach chłonnych pachy; 4) przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na: a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii, lub b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające). Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3) lit. d) 5) wartość LVEF co najmniej 50%; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia, HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Leczenie przerzutowego raka piersi	2.1. Leczenie przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje: 2.1.1. leczenie przerzutowego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i docetakselem (I linia leczenia przerzutowego raka piersi) albo 2.1.2. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem (I lub kolejne linie leczenia przerzutowego raka piersi) albo 2.1.3. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem emtanzyną (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi) albo 2.1.4. leczenie przerzutowego raka piersi tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (II, III lub IV linia leczenia przerzutowego raka piersi) albo 2.1.5. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem derukstekanem (II lub III lub IV linia leczenia anty-HER2 przerzutowego raka piersi). Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego: 1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi: a) uogólniony (IV stopień zaawansowania),

	lub b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik 3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH); 3) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 4) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG, sprawność 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w przypadku produktu leczniczego złożonego zawierającego trastuzumab i pertuzumab do podawania podskórnego; 5) wartość LVEF co najmniej 50%; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 8) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Leczenie wczesnego raka piersi – Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi – Wykaz badań przy kwalifikacji	1.1.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) potwierdzające nadekspresję receptora HER2 i ocena stopnia ekspresji receptorów ER i PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) morfologia krwi z rozmazem, c) stężenie kreatyniny, d) aktywność ALAT, e) aktywność AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej, h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej, i) scyntygrafia kości (w zależności od oceny klinicznej), j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie TK lub MR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem, k) EKG, l) badanie ECHO, m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i ze wskazań klinicznych. 1.1.2. Monitorowanie leczenia 1) badania wykonywane nie rzadziej niż: a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii i trastuzumabu emtanzyny, 2) badania wykonywane co 3 miesiące: a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem); Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie. 3) badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki): a) EKG, b) ECHO.

Leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi – Wykaz badań przy kwalifikacji	2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) morfologia krwi z rozmazem, c) stężenie kreatyniny, d) aktywność AlAT, e) aktywność AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, h) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni, (w zależności od sytuacji klinicznej) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, i) scyntygrafia kości (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), j) EKG, k) ECHO serca – tylko w przypadku leczenia anty-HER2, l) konsultacja kardiologiczna – jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG lub ECHO (jedynie w przypadku stosowania leków anty-HER2). m) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne). Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2.2. Monitorowanie leczenia 1) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi z rozmazem, b) stężenie kreatyniny, c) aktywność AlAT, d) aktywności AspAT, e) stężenie bilirubiny, f) EKG (tylko w przypadku rybocyklibu w celu oceny QTc w ok. 14 dniu pierwszego cyklu (+/- 7 dni), a potem w zależności od wskazań klinicznych), Badania wykonuje się: – przed każdym kolejnym cyklem leczenia (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące – w czasie wyłącznego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego), trastuzumabu w monoterapii lub trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, – przed każdym cyklem leczenia – w przypadku leczenia trastuzumabem emtanzyną oraz trastuzumabem derukstekanem, 2) badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki) – nie dotyczy inhibitorów CDK4/6, alpelisybu, talazoparybu, olaparybu, sacytuzumabu gowitekanu oraz pembrolizumabu: a) EKG, b) ECHO, c) konsultacja kardiologiczna – w zależności od wskazań klinicznych, d) TK klatki piersiowej – w zależności od wskazań klinicznych lub podejrzenia śródmiąższowego zapalenia płuc; 3) badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące (u chorych z dobrą kontrolą choroby po 2 latach stosowania leczenia – nie rzadziej niż co 3-6 miesięcy – wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): a) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),
---	--

	b) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), c) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie), d) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (jedynie chore z przerzutami w mózgu). W celu monitorowania leczenia dopuszcza się wykonywanie innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian według aktualnych kryteriów RECIST w zależności od sytuacji klinicznej. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, b) stabilizację (SD), c) progresję choroby (PD), d) czas do progresji (PFS).
Monitorowanie programu	3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD), progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
Dawkowanie	Lek Phesgo będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę w szpitalu lub klinice we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne). Wstrzyknięcia będą wykonywane co trzy tygodnie. Najpierw wstrzyknięcie będzie podane w jedno udo, a potem w drugie udo. Wstrzyknięcia będą zawsze podawane najpierw w jedno udo, a potem w drugie udo. Lekarz lub pielęgniarka upewnią się, że każde wstrzyknięcie jest podawane w nowe miejsce (w odległości co najmniej 2,5 cm od każdego poprzedniego miejsca wstrzyknięcia), tam, gdzie skóra nie jest zaczerwieniona, zasiniaczona, tkliwa lub stwardniała. Do podawania innych leków należy wybierać inne miejsca wstrzyknięcia. Rozpoczęcie leczenia (dawka nasycająca): – Lek Phesgo 1200 mg/600 mg będzie podawany pod skórę przez 8 minut. Lekarz prowadzący lub pielęgniarka będą sprawdzać, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane podczas wstrzyknięcia i przez 30 minut po podaniu leku. Pacjent otrzyma także chemioterapię. Kolejne wstrzyknięcia (dawka podtrzymująca), które zostaną podane, jeśli pierwsze wstrzyknięcie nie spowoduje ciężkich działań niepożądanych: – Lek Phesgo 600 mg/600 mg będzie podawany pod skórę przez 5 minut. Lekarz prowadzący lub pielęgniarka będą sprawdzać, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane podczas wstrzyknięcia i przez 15 minut po podaniu leku. Pacjent otrzyma także chemioterapię, w zależności od zaleceń lekarza. Liczba wstrzyknięć podanych pacjentowi zależy od: – tego, jak pacjent odpowiada na leczenie – tego, czy leczenie podawane jest przed zabiegiem chirurgicznym, czy po zabiegu chirurgicznym lub z powodu choroby, która rozprzestrzeniła się w organizmie. Jeżeli pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem podawane są niezależnie w przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii pertuzumabem i trastuzumabem podawanych w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, które w ocenie lekarza prowadzącego są związane z pertuzumabem i wymagają przerwania terapii należy zakończyć terapię preparatem złożonym i kontynuować terapię trastuzumabem podawanym niezależnie. W przypadku wystąpienia miejscowych działań niepożądanych podczas terapii pertuzumabem i trastuzumabem podawanych w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, które w ocenie lekarza prowadzącego uniemożliwiają kontynuację terapii preparatem złożonym, należy kontynuować terapię pertuzumabem i trastuzumabem podawanymi niezależnie. W przypadku terapii pertuzumabem i trastuzumabem w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, należy zakończyć leczenie po potwierdzeniu objawów niewydolności serca.

Kryteria z programu	wylączenia
	1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 3) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 4) obniżenie sprawności: a) do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia wczesnego HER2-dodatniego lub HER2-ujemnego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi, b) do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego lub HER2-dodatniego raka piersi; 5) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 7) okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekunów prawnych.

Źródło: ChPL Phesgo, Uzgodniony Program Lekowy

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 21.12.2020 r. , data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Rak piersi we wczesnym stadium (ang. early breast cancer, EBC): Produkt leczniczy Phesgo jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią w: - leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy - leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy Rak piersi z przerzutami (ang. metastatic breast cancer, MBC): Produkt leczniczy Phesgo jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Phesgo

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum) podlegał wcześniejszej ocenie Agencji dwukrotnie. Za pierwszym razem był przedmiotem oceny w 2021 r., otrzymał wtedy warunkowo pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji. Jako warunek wskazano cenę: jej obniżenie oraz utrzymanie kosztów leczenia nie wyższych niż suma kosztów obu substancji czynnych. W 2023 r. uzyskał ponownie warunkowo pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości pod tym samym warunkiem czyli utrzymanie kosztów leczenia nie wyższych niż suma kosztów obu substancji czynnych. Natomiast Prezes Agencji wydał wówczas rekomendację negatywną, argumentując, że we wnioskowanych wskazaniach potrzeba medyczna jest już zaspokojona.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2021 z dnia 29 listopada 2021 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: - Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 07613326036191, - Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 15 ml, kod EAN: 07613326036023, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem utrzymania kosztów leczenia nie wyższych niż suma kosztów obu substancji czynnych. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Wyniki badań FeDeriCa i PHranceSCa wskazują na podobną skuteczność kliniczną i porównywalne bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu/pertuzumabu do podań podskórnych vs. trastuzumabu/pertuzumabu do podań dożylnych. Jednocześnie, podskórna forma leku wymaga krótszego czasu jego podania w porównaniu z formą dożylną. Ponadto, w badaniach ankietowych większość pacjentek wskazywała jako preferowaną formę podskórną. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wprowadzenie do refundacji leku Phesgo [redacted]. Należy, jednak zauważyć, że objęcie refundacją leku Phesgo może w przyszłości doprowadzić do niewykorzystania potencjału związanego z obniżeniem ceny pertuzumabu z powodu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej leku Perjeta oraz wprowadzenia do refundacji odpowiedników tego leku.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 134/2021 z dnia 3 grudnia 2021 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)” w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem obniżenia ceny. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Zgodnie z wynikami badania większość pacjentek (85%) wskazała postać podskórną jako preferowaną. Postać dożylną jako preferowaną wskazało 13% pacjentek. Dodatkowo zdecydowana większość pacjentek (86,9%) po ukończeniu fazy cross-over wybrała do kontynuacji terapii adjuwantowej anty-HER2 postać podskórną. Postać dożylną wybrało 13,1% pacjentek. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Phesgo przy uwzględnieniu RSS może być tańsze niż aktualnie refundowane terapie.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2023 z dnia 4 września 2023 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: - Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10 ml, GTIN 07613326036191, - Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 15 ml, GTIN 07613326036023, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem utrzymania kosztów leczenia nie wyższych niż suma kosztów obu substancji czynnych podawanych dożylnie. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> - Skuteczność potwierdzona badaniami naukowymi. - Podskórna forma leku wymaga krótszego czasu jego podawania w porównaniu z podaniem dożylnym. - Przeprowadzone badanie ankietowe pacjentek, znacząco wskazuje na preferowanie formy podskórnej. <u>Uwaga Rady</u> Należy ponownie zauważyć, że objęcie refundacją leku Phesgo może w przyszłości doprowadzić do niewykorzystania potencjału związanego z obniżeniem ceny pertuzumabu z powodu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej leku Perjeta oraz wprowadzenia do refundacji odpowiedników tego leku.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 98/2023 z dnia 8 września 2023 r.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych: - Phesgo, pertuzumabum + trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10 ml, GTIN 07613326036191, - Phesgo, pertuzumabum + trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 15 ml, GTIN 07613326036023, we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> We wnioskowanych wskazaniach potrzeba zdrowotna jest zaspokojona. Dostępne są obecnie refundowane terapie, w tym terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem. Pertuzumab jest dostępny w postaci dożylnej (produkt Perjeta), a trastuzumab w postaci podskórnej (produkt Herceptin) i dożylnej (Herceptin, Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontuzant, Trazimera, Zercepac). Badania farmakokinetyczne wykazały, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu po podaniu podskórnym były nie mniejsze, niż w przypadku podania dożylnego. Oceniana terapia zgodnie z rekomendacją G-BA nie stanowi wartości dodanej (leczenie neoadjuwantowe) lub nie przedstawiono danych pozwalających na ocenę dodatkowej korzyści z terapii (zaawansowany rak piersi).

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

[illegible]

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

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, w ramach istniejącej grupy limitowej: 1147.0, Pertuzumab. Lek aktualnie nie jest refundowany. Wnioskodawca wnioskuję o objęcie refundacją leku we wskazaniach: rak piersi z przerzutami oraz rak piersi w wczesnym stadium – leczenie neoadjuwantowe. Wnioskowane wskazania refundacyjne dla leku Phesgo są spójne ze wskazaniem rejestracyjnym w UE oraz spójne ze wskazaniami dla aktualnie refundowanych substancji czynnych trastuzumab i pertuzumab.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. Należy zaznaczyć, że założenie refundacji produktu leczniczego Phesgo w ramach istniejącej grupy limitowej stanowi podejście konserwatywne z korzyścią dla płatnika publicznego. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

C50 Nowotwór złośliwy piersi (sutka)

Rak piersi (sutka) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Epidemiologia

W 2021 r. zarejestrowano w Polsce 21 246 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 31,8/100 000) na raka piersi u kobiet, a 6 469 chorych zmarło z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności 7,6/100 000). Rak piersi sporadycznie występuje również u mężczyzn (w Polsce ~150 zachorowań rocznie). Zachorowalność na raka piersi w Polsce powoli się zwiększa, a umieralność utrzymuje się na stałym poziomie.

Etiologia i patogeneza

U blisko 75% chorych na raka piersi nie występują żadne obecnie znane czynniki ryzyka zachorowania. Do czynników większego ryzyka zachorowania należą:

- 1) wiek – wzrost zachorowalności >35 r.ż., szczyt w grupie wiekowej 50–70 lat;
- 2) czynniki genetyczne:
 - a. występowanie raka piersi w rodzinie (dotyczy ~10% chorych), szczególnie u krewnych 1. stopnia (u 1 krewnej – wzrost ryzyka 1,8 razy, u 2 krewnych ~2,9 razy). Ryzyko wzrasta jeszcze bardziej, jeśli zachorowania u krewnych wystąpiły przed 35 r.ż.;
 - b. rak piersi uwarunkowany genetycznie (5–10% wszystkich zachorowań);
- 3) czynniki hormonalne:
 - a. endogenne – wczesna pierwsza miesiączka lub późna menopauza (>55 r.ż.), brak potomstwa lub późne macierzyństwo (>30 r.ż.);
 - b. egzogenne – doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny (indukcja nowotworu lub promocja nowotworowa wcześniejszych zmian przedrakowych), długotrwała hormonalna terapia zastępcza (ryzyko związane z czynnikami egzogennymi wzrasta od kilku do ~30%, w zależności od długości czasu ekspozycji na estrogeny);
- 4) otyłość (zwłaszcza u kobiet po menopauzie) i niedostateczna aktywność fizyczna;
- 5) choroby proliferacyjne – stwierdzenie zmian rozrostowych typu hiperplazji zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi, a rozrost wewnątrzprzewodowy z atypią uważa się za stan przedrakowy;
- 6) wcześniejszy rak jednej piersi zwiększa istotnie ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi;
- 7) dieta;
- 8) spożywanie alkoholu w nadmiernych ilościach.

Obraz kliniczny

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe: guz piersi wyczuwalny palpacyjnie; zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka; wciągnięcie skóry lub brodawki; zmiany skórne na brodawce lub wokół niej; wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty); zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczowej”); poszerzenie żył skóry piersi; owrzodzenie skóry piersi; powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

Przebieg naturalny

Nieleczony rak piersi nieuchronnie prowadzi do zgonu. W zależności od cech biologicznych jego tempo wzrostu może być powolne lub szybkie; stopniowo może prowadzić do owrzodzeń skóry, destrukcji gruczołu oraz struktur sąsiednich (np. ściany klatki piersiowej). W przypadku wystąpienia zakażenia lub maszynego krwawienia może dojść do przyspieszonej śmierci chorej. Jeśli chora żyje dłużej, pojawiają się przerzuty odległe.

Rokowanie

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.
Źródło: AWA Truqap (kapiwasertyb) nr OT.423.1.11.2025

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Szczegółowa analiza danych NFZ została przedstawiono w AWA Phesgo nr OT.423.1.32.2023. Analiza danych wykazała, że w leczeniu raka piersi preferowanym schematem jest zastosowanie dożylnego pertuzumabu z podskórnym trastuzumabem. Wykazano również, że początkowy schemat zastosowania pertuzumabu z trastuzumabem dożylnym częściej był zmieniany na schemat z wykorzystaniem podskórnej formy podania trastuzumabu niż odwrotnie. Liczebność populacji stosująca pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem wyniosła ok. 2,1 tys. pacjentów w 2022 r. Zgodnie z danymi NFZ na dzień 22.07.2025 r. liczebność populacji, która stosowała pertuzumab (5.08.09.0000113) oraz jednocześnie trastuzumab (5.08.09.0000140, 5.08.09.0000065, 5.08.10.0000099) w danym roku wyniosła 2245 w 2023 r. oraz 1792 w 2024 r.

Opinie ekspertów

Celem zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań w zakresie liczby pacjentów w Polsce w ocenianych wskazaniach. Otrzymano odpowiedź od dr n. med. Joanny Streb, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej. Ekspert ocenia na podstawie szacunków własnych, że populacja we wskazaniu rak piersi z przerzutami wynosi obecnie w Polsce ok. 2500 chorych, a w ciągu roku przybywa ok. 700 – 800 nowych zachorowań. Oceniania technologia mogłaby być zastosowana u 50 – 60% pacjentów w I roku i 70 – 90% w II roku. Natomiast populacja we wskazaniu rak piersi we wczesnym stadium – leczenie przedoperacyjne wynosi obecnie ok. 1800 chorych i co roku liczba nowych zachorowań wynosi ok. 1600. W tym wskazaniu oceniana technologia byłaby zastosowana u 50-60% pacjentów w I roku i u ok. 80 – 90% pacjentów w II roku. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Dane epidemiologiczne pozyskane od ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Joanna Streb			
	Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej			
Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Leczenie anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) z docetakselem w pierwszej linii leczenia, a jeśli wcześniej była stosowana terapia przedoperacyjna trastuzumabem +/- pertuzumabem lub uzupełniająca trastuzumabem, czas od jej zakończenia do nawrotu musi wynosić powyżej 12 miesięcy u pacjentów dorosłych	Ok. 2500	Ok. 700-800	I rok – ok. 50-60 % II rok – ok. 70-90%	Szacunki i obserwacje własne
Leczenie przedoperacyjne wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów dorosłych	Ok. 1800	Ok. 1600	I rok – ok. 50-60% II rok – ok. 80%- 90%	Szacunki i obserwacje własne

3.4. **Rekomendowane / stosowane technologie medyczne**

3.4.1. **Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/home>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): <https://www.asco.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 9 – 10.07.2025 r. Skupiono się na odnalezieniu najnowszych wytycznych praktyki klinicznej w zakresie analizowanego wskazania, wobec czego zawężono wyszukiwanie do dokumentów opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat. Uwzględniono wytyczne międzynarodowe, europejskie oraz polskie. Wykorzystano słowa kluczowe: rak piersi, breast cancer, HER2+ wraz z guidelines. W wytycznych poszukiwano zaleceń dotyczących drogi podania/postaci leków we wnioskowanych wskazaniach.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów:

- Polskie PTOK z 2020 roku (1 dokument);
- Europejskie ESMO z 2021, 2024 oraz 2025 roku (3 dokumenty);
- Amerykańskie ASCO z 2024 roku (1 dokument);
- Amerykańskie NCCN z 2025 roku (1 dokument).

W najnowszych wytycznych NCCN uznano, że zarówno we wczesnym jak i przerzutowym raku piersi trastuzumab i pertuzumab mogą być stosowane dożylnie jak i podskórnie pod warunkiem dostosowania dawki do drogi podania leku. Wytyczne ESMO i ASCO nie precyzują sposobu podania leków. Natomiast polskie wytyczne wskazują, że w postaci wczesnej raka piersi trastuzumab może być podany zarówno dożylnie jak i podskórnie. Jednakże dla pertuzumabu wskazano tylko drogę dożylną. Jeśli chodzi o postać zaawansowaną (I linia) wskazano dla obu leków drogę dożylną. Warto jednak zauważyć, że polskie wytyczne PTOK pochodzą z 2020 r., czyli sprzed rejestracji leku Phesgo w UE.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020	<u>Schematy u chorych na HER2-dodatniego raka piersi</u> W terapii wczesnego raka piersi, w leczeniu okołoperacyjnym stosuje się trastuzumab w postaci dożylnej lub podskórnej (I, A). Natomiast pertuzumab podawany jest w postaci dożylnej. Jeśli chodzi o postać zaawansowaną (I linia) zostało uwzględnione tylko podanie dożylne dla obu leków. <u>Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji:</u> 1. <u>Jakość dowodów naukowych:</u> • I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; • II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); • III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; • IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów. 2. <u>Kategorie rekomendacji:</u> • A – Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; • B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; - C – Wskazania określone indywidualnie.
ESMO 2021, 2024, 2025	Brak informacji dotyczących drogi podania.
ASCO 2024	Brak informacji dotyczących drogi podania.
NCCN 2025	<u>Schemat leczenia przedoperacyjnego/ adjuwantowego</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Pertuzumab, trastuzumab oraz haluronidaza w postaci podskórnej mogą być stosowane zamiennie w stosunku do postaci dożylniej, jednak dawki mogą się różnić. Terapia systemowa dla raka piersi z nieresekcyjną wznową miejscową (lokalny lub regionalny) Pertuzumab, trastuzumab oraz haluronidaza w postaci podskórnej mogą być stosowane zamiennie w stosunku do postaci dożylniej, jednak dawki mogą się różnić. Wszystkie rekomendacje są kategorii 2A, chyba, że zaznaczono inaczej. <u>Kategorie dowodów:</u> <i>Kategoria 1 – Na podstawie dowodów wysokiego poziomu (≥ 1 randomizowane badania fazy 3 lub wysokiej jakości, solidne metaanalizy), istnieje jednolity konsensus NCCN ($\geq 85\%$ poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia.</i> <i>Kategoria 2A – Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN ($\geq 85\%$ poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia.</i> <i>Kategoria 2B – Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN ($\geq 50\%$, ale $< 85\%$ poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia.</i> <i>Kategoria 3 – Na podstawie jakiegokolwiek poziomu dowodów istnieje poważny sprzeciw NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</i>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano dwie opinie: dr n. med. Joanny Streb, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz Pani Elżbiety Kozik, Prezesa Stowarzyszenia PARS, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Pani dr Joanna Streb wskazuje, że istotnymi punktami końcowymi są pCR – całkowita odpowiedź patologiczna, PFS – czas wolny od progresji oraz OS – przeżycie całkowite. Podkreśla również, że obie postacie leków są równie skuteczne: zarówno pertuzumab + trastuzumab w podaniu dożylnym jak i pertuzumab + trastuzumab w podaniu podskórnym.

Zarówno ekspert kliniczny jak i przedstawiciel pacjentów zgodnie zaznaczają, że stosowanie schematu pertuzumab + trastuzumab w podaniu dożylnym jest bardzo uciążliwe dla pacjentek, ze względu na długi czas niezbędny do przyjęcia pojedynczej dawki tych leków, czasem połączony nawet z hospitalizacją, co generuje dodatkowe koszty zarówno dla NFZ jak i dla samych pacjentek.

Celem rozwiązania tych problemów ekspertki proponują wprowadzenie kombinacji obu leków w podaniu podskórnym pod postacią produktu leczniczego Phesgo.

Tabela 7. Stanowisko Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej

Ekspert		Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Leczenie anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) z docetakselem w pierwszej linii leczenia, a jeśli wcześniej była stosowana terapia przedoperacyjna trastuzumabem +/- pertuzumabem lub uzupełniająca trastuzumabem,	Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 2500
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Ok. 700-800
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	I rok- ok. 50-60 % II rok ok. 70-90%
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunki i obserwacje własne

Ekspert		Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
czas od jej zakończenia do nawrotu musi wynosić powyżej 12 miesięcy u pacjentów dorosłych			
Leczenie przedoperacyjne wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów dorosłych	Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 1800	
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Ok. 1600	
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	I rok -50 – 60% II rok- ok. 80%- 90 %	
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunki i obserwacje własne	
Istotne kliniczne punkty końcowe i minimalna różnica odczuwalna przez chorego		HER2-dodatni rak piersi we wczesnym stadium – terapia neoadjuwantowa: pCR, całkowita odpowiedź patologiczna HER2-dodatni rak piersi z przerzutami – terapia I linii: PFS, czas wolny od progresji OS, przeżycie całkowite Brak raka w materiale operacyjnym, brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych Dłuższe przeżycie bez progresji choroby, jakość życia	
Leczenie anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) z docetakselem w pierwszej linii leczenia, a jeśli wcześniej była stosowana terapia przedoperacyjna trastuzumabem +/- pertuzumabem lub uzupełniająca trastuzumabem, czas od jej zakończenia do nawrotu musi wynosić powyżej 12 miesięcy u pacjentów dorosłych	Aktualnie stosowane technologie medyczne		Pertuzumab + Trastuzumab iv
	Odsetek pacjentów stosujących	aktualnie	40 %
		w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Ok. 10-15 %
	Technologia najtańsza		☒
	Technologia najskuteczniejsza		☒
	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne		Szacunki na podstawie obserwacji własnych; Zgodnie z wcześniejszymi szacunkami odsetek osób u których technologia byłaby stosowana będzie wzrastać od ~50% do 90%. Zatem odpowiednio spadnie odsetek pacjentów, u których są stosowane aktualnie dostępne technologie medyczne – do 10-15 %. Nie można wskazać technologii najskuteczniejszej. Niezależnie od użytej formy (dożylniej lub podskórnej) trastuzumabu skuteczność pozostaje taka sama.

Ekspert			Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
Leczenie przedoperacyjne wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów dorosłych	Aktualnie stosowane technologie medyczne		Pertuzumab + Trastuzumab iv	Pertuzumab + Trastuzumab sc
	Odsetek pacjentów stosujących	aktualnie	40%	60%
		w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Ok. 10-15 %	Ok. 10-15%
	Technologia najtańsza		☒	☐
	Technologia najskuteczniejsza		☒	☒
	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne		Szacunki na podstawie obserwacji własnych; Zgodnie z wcześniejszymi szacunkami odsetek osób u których technologia byłaby stosowana będzie wzrastać od ~50% do 90%. Zatem odpowiednio spadnie odsetek pacjentów, u których są stosowane aktualnie dostępne technologie medyczne – do 10-15 %. Nie można wskazać technologii najskuteczniejszej. Niezależnie od użytej formy (dożylniej lub podskórnej) trastuzumabu skuteczność pozostaje taka sama.	
Możliwość ekstrapolowania wyników badań <i>FeDeriCa</i> oraz <i>PHranceSCa</i> na populację pacjentek, które stosowałyby terapię obejmującą pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania podskórnego			TAK; wyniki dostępnych badań klinicznych dla leku Phesgo można ekstrapolować na populację chorych obecnie kwalifikowanych do leczenia pertuzumabem do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania podskórnego. Terapię pertuzumabem do podawania dożylnego + trastuzumabem do podawania podskórnego otrzymują obecnie również pacjentki z rozpoznaniem raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego. W takiej populacji nie przeprowadzono prób klinicznych z randomizacją. W badaniu z randomizacją <i>FeDeriCa</i> wykazano porównywalność (non-inferiority) farmakokinetyki formy podskórnej do formy dożylniej. Taka ekstrapolacja wyników badań jest uznawana za uzasadnioną przez Europejski, jak i Amerykański Urząd Rejestracji Leków i została przeprowadzona nie tylko dla produktu leczniczego Phesgo, ale także dla starszych leków, w tym w przypadku stosowanego już w programie trastuzumabu do wstrzyknięć podskórnych	
Możliwość ekstrapolowania wyników w populacji z badań <i>FeDeriCa</i> oraz <i>PHranceSCa</i> , dotyczących chorych na wczesnego (nieprzerzutowego), HER2-dodatniego raka piersi na populację pacjentek we wczesnym stadium raka piersi – HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy			Tak, określenie „rak piersi we wczesnym stadium” (HER2-dodatni), zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w charakterystyce produktu leczniczego Phesgo, jest rozumiane szeroko i obejmuje pacjentki z rozpoznaniem raka piersi miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy (HER2-dodatniego). Do badań z randomizacją <i>FeDeriCa</i> i <i>PHranceSCa</i> włączano zarówno pacjentki z rakiem wczesnym z wysokim ryzykiem wznowy, jak również z rakiem miejscowo zaawansowanym, w tym z rakiem zapalnym – jest to w całości populacja obciążona wysokim ryzykiem wznowy po leczeniu radykalnym. Ponadto, z uwagi na wykazaną w badaniu <i>FeDeriCa</i> , porównywalność (non-inferiority) farmakokinetyki pertuzumabu i trastuzumabu podawanego w postaci wstrzyknięć produktu Phesgo do pertuzumabu i trastuzumabu stosowanych w formie wlewów dożylnych, wyniki badań uzyskanych w populacji chorych na raka wczesnego, można ekstrapolować także na populację pacjentek z chorobą uogólnioną (rak piersi HER2-dodatni z przerzutami lub nieoperacyjny miejscowo zaawansowany).	
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych			Schemat leczenia pertuzumabem i trastuzumabem dożylnie co 3 tygodnie wymaga wkłuwania się do żył pacjentek, często zakładania portów żylnych, ważenia pacjentki i przeliczania dawki, co jest czasochłonne. Podanie dawki nasycającej + obserwacja zajmuje ponad 8 godzin, a podtrzymującej – ok 4 godziny. Taki schemat obciąża ośrodek, powodując dłuższy pobyt pacjentek na oddziale, co wpływa na pracę personelu medycznego, zwiększa kolejki i generuje większe koszty. Dodatkowo dla chorych w długim procesie leczenia,	

Ekspert			Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
			<i>a o takich tu mowa, podanie dożylnie jest bardzo obciążające i często wręcz nie jest wskazane. W obecnej sytuacji epidemiologicznej, dłuższy czas podawania i obserwacji oraz wydłużony pobyt pacjentek na oddziale zwiększa ryzyko zakażeń zarówno dla pacjentek, jak i personelu medycznego.</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia			<i>j.w</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach			<i>np. systemowe umożliwienie leczenia onkologicznego w warunkach domowych.</i> <i>W tym kontekście oceniana technologia ma wiele zalet. Podawanie leku podskórnie w domu może skrócić kolejki w szpitalach. Lek Phesgo, dostępny w jednej fiole do podania podskórnego, jest łatwiejszy w przygotowaniu, co odciąża apteki szpitalne i zmniejsza zużycie drobnego sprzętu medycznego.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii			<i>brak</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii			<i>nie</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii			<i>nie</i>
Dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania ocenianej technologii			<i>Badania FederiCA, PHranceSCa, Cleopatra, PrefHER, SafeHER</i>
Uwagi do proponowanego programu lekowego, ze szczególnym uwzględnieniem parametrów najlepiej nadających się do monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	Część programu: Świadczeniobiorcy	Kryteria kwalifikacji	<i>Brak uwag</i>
		Kryteria wyłączenia z programu	<i>Brak uwag</i>
	Część programu: Maksymalne dawkowanie substancji leczniczych obecnych w programie i czas leczenia	Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego	<i>Zgodnie z CHPL</i>
		Leczenie wczesnego stadium raka piersi – HER2-dodatniego	<i>Proponowany program jest zgodny z ChPL</i>
		Czas leczenia	<i>Brak uwag</i>
	Część programu: Badania diagnostyczne	Wykaz badań przy kwalifikacji	<i>Proponowany program nie zmienia kryteriów kwalifikacji, w stosunku do obecnie obowiązujących zapisów.</i>

Ekspert			Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
	wykonywane w ramach programu	Monitorowanie leczenia	j.w
		Monitorowanie programu	j.w
Inne uwagi			Brak uwag

Tabela 8. Stanowisko Prezesa Stowarzyszenia PARS

Ekspert	Elżbieta Kozik Prezes Stowarzyszenia PARS
Najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego	Do najbardziej dotkliwych objawów raka piersi pacjenci zaliczają: zmiany skórne, ból i dyskomfort, zmiany w brodawce sutkowej, guzki, obrzęk węzłów chłonnych.
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Dostępność i logistyka. Pacjenci z rakiem piersi często zmuszeni są do organizowania dojazdów do szpitala, angażowania rodziny, znajomych, którzy mogliby być wsparciem podczas podróży i pobytu w szpitalu.
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Regularny przegląd dostępnych w Polsce terapii i dostosowywanie listy leków zgodnie z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi polskich i międzynarodowych ekspertów. Rozszerzenie dostępnych w ramach programu lekowego terapii, zwłaszcza takich których podanie nie jest związane za każdym razem z wizytami w ośrodku prowadzącym leczenie i ewentualną koniecznością hospitalizacji tylko dla podania leku.
Aspekty choroby, odnośnie których pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii	Dla pacjentów najważniejsza jest poprawa wyników dotychczasowego leczenia, zmniejszenie objawów ubocznych związanych z podawaną terapią oraz poprawa jakości życia. Oba leki wchodzące w skład ocenianej obecnie technologii (trastuzumab i pertuzumab) są już dostępne dla pacjentów z rakiem piersi w ramach programu lekowego B.9.FM, ale jako oddzielne leki. Pacjenci, po zastosowaniu nowej terapii, oczekują zwiększenia szans na kontrolę choroby, uniknięcie nawrotów i umożliwienie normalnego funkcjonowania zarówno w rodzinie jak i w społeczeństwie czyli powrotu do pracy i prowadzenia normalnych aktywności. Dodatkową zaletą ocenianego leku jest dogodna podskórna forma podania, co może pozwolić na uniknięcie konieczności wizyt w szpitalu tylko dla podania leku oraz uniknięcie wielokrotnego podania pojedynczych leków. Pozwoliłoby to też na uniknięcie kłopotliwych, męczących i kosztownych dojazdów do szpitala i angażowania najbliższych.
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Zawężenie kryteriów włączenia do programu lekowego, ograniczające czy uniemożliwiające dostęp pacjentom do tej terapii.
Inne uwagi	Stowarzyszenie Ruch Onkologiczny PARS docenia dotychczasowe zmiany w dostępie do nowych terapii m.in. dla pacjentów z rakiem piersi. Uważamy, że należy utrzymać ten bardzo obiecujący trend i poszerzać listę leków dla tej grupy pacjentów zgodnie z aktualną wiedzą kliniczną i opiniami ekspertów. Liczymy, że produkt Phesgo, Trastuzumabum + Pertuzumabum znajdzie się w tej grupie i będzie również dostępny w ramach programu lekowego dla pacjentów w Polsce.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17.06.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są pertuzumab w postaci dożylniej oraz trastuzumab w postaci dożylniej oraz podskórnej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Kod GTIN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1147.0, Pertuzumab						
Perjeta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg	Pertuzumabum	05902768001006	9583,92	10158,96	10158,96	B.9.FM.
1082.0, Trastuzumabum						
Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg/5 ml	Trastuzumabum	05902768001037	6925,50	7341,03	2813,53	B.9.FM.
Herzuma, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg		05996537004107	724,68	768,16	768,16	Katalog chemioterapii C.86a.; C.86.b.; C.86.c.
Herzuma, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg		05996537005050	2029,10	2150,85	2150,85	
Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg		05901797710415	1249,56	1324,53	961,29	
Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg		05901797710781	2716,70	2879,70	2691,61	
Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg		05415062339176	842,40	892,94	892,94	
Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg		05415062346655	2818,80	2987,93	2691,61	
Zercepac, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg		05055565766378	896,40	950,18	950,18	
Zercepac, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg		05055565775943	2509,92	2660,52	2660,52	

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
- pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania dożylnego; - pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania podskórnego w skojarzeniach z chemioterapią, identycznych do zdefiniowanych dla wnioskowanej interwencji (tj. w skojarzeniu ze standardową chemioterapią neoadiuwantową u chorych na wczesnego raka piersi oraz w skojarzeniu z docetakselem w I linii leczenia choroby zaawansowanej)	„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.” „Wobec tego terapia wnioskowanym lekiem będzie zastępować wyłącznie terapię skojarzoną pertuzumab + trastuzumab prowadzoną z zastosowaniem obecnie refundowanych preparatów jednoskładnikowych zawierających pertuzumab i trastuzumab.”	Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wyboru komparatora.

Wybór komparatora jest zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz opinią eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję. Należy zaznaczyć, że oceniana populacja jest spójna z populacją aktualnie stosującą refundowane substancje czynne trastuzumab i pertuzumab w leczeniu HER2-dotatniego raka piersi, z nieznacznym zawężeniem. 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.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Phesgo, preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach (ang. fixed-dose combination, FDC), w postaci do wstrzyknięć podskórnych (ang. subcutaneous, SC), w populacji chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi:

- wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi, z wysokim ryzykiem wznowy,
- zaawansowanego raka piersi, tj. raka uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Kobiety lub mężczyźni z rozpoznaniem inwazyjnego, HER2-dodatniego raka piersi: - wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi, z wysokim ryzykiem wznowy - zaawansowanego raka piersi, tj. raka uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania; wcześniej nieleczzonego	- wczesny HER2-dodatni rak piersi bez obecności czynników wysokiego ryzyka wznowy (takich jak pierwotna nieoperacyjność guza, zajęte węzły chłonne, ujemny stan receptorów hormonalnych), stanowiących wskazania do zastosowania skojarzonej terapii pertuzumabem i trastuzumabem - zaawansowany HER2-dodatni rak piersi, w progresji po pierwszej lub kolejnych liniach leczenia systemowego	Brak uwag.
Interwencja	- Leczenie pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie preparatu złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego: - w skojarzeniu ze standardową chemioterapią neoadiuwantową [wczesny rak piersi]* - w skojarzeniu z docetakselem [zaawansowany rak piersi]	- leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych - dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL Phesgo	Brak uwag.
Komparatory	- Leczenie pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie odrębnych preparatów: - pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania dożylnego - pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania podskórnego - w skojarzeniach z chemioterapią analogicznie do zdefiniowanych dla interwencji	- leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych - dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL Perjeta i/lub ChPL Herceptin	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	- Skuteczność kliniczna: - przeżycie całkowite / śmiertelność - przeżycie wolne od (lub czas do): - wznowy lub wznowy inwazyjnej lub wznowy odległej [wczesny rak piersi] - zdarzeń związanych z chorobą - progresji - całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) [wczesny rak piersi] - odpowiedź kliniczna (co najmniej częściowa) - jakość życia - Profil farmakokinetyczny (ocena ekspozycji na substancje czynne) - Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane - immunogenność - Ocena drogi podania: korzyści pozakliniczne z perspektywy pacjentek, personelu medycznego, świadczeniodawcy lub społeczeństwa - Wyniki wstępne (analizy śródkresowe) uwzględniano tylko w przypadku braku wyników analizy głównej danego badania.	- Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności, bezpieczeństwa, profilu farmakokinetycznego ani oceny drogi podania). - Nie uwzględniano wyników wstępnych, tj. analiz śródkresowych, jeżeli były dostępne wyniki analizy głównej z danego badania. - Nie uwzględniano doniesień konferencyjnych poprzedzających artykuł pełnotekstowy, nie zawierających nowych/dodatkowych wyników w stosunku do publikacji pełnotekstowej.	Brak uwag.
Typ badań	- badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym – pragmatyczne) - badania kliniczne z grupą kontrolną bez randomizacji (w tym – pragmatyczne) - badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (w tym badania oparte na rejestrach) [ocena efektywności praktycznej] - badania kliniczne bez grupy kontrolnej [wyłącznie do poszerzonej oceny bezpieczeństwa]	- badania przedkliniczne (modele zwierzęce, in vitro, in silico) - opisy przypadków - analizy ekonomiczne - badania nieopublikowane (brak pełnotekstowego artykułu) - opracowania wtórne	Brak uwag.
Inne kryteria	publikacje w języku polskim i angielskim	-	Brak uwag.

*Wniosek o refundację leku Phesgo obejmuje tylko cykl podawane przedoperacyjnie (neoadiuwant), odpowiednio do obecnego zakresu refundacji terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem w leczeniu wczesnego raka piersi.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline, Embase, The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 03.03.2025 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase, The Cochrane Library. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 15.07.2025 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania kliniczne z randomizacją oraz 2 badania obserwacyjne typu RWE:

- Badanie RCT III fazy FeDeriCa (Jackisch 2024, Tan 2021, Wang 2021, Im 2021, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854), w którym przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w postaci do podań podskórnych (PERT/TRAS SC)¹ względem pertuzumabu i trastuzumabu podawanych sekwencyjnie, w dożylnych wlewach (PERT IV + TRAS IV)² w populacji pacjentów z rozpoznaniem wczesnego (nieprzerzutowego), HER2-dodatniego raka piersi przed rozpoczęciem leczenia systemowego.
- Badanie RCT III fazy PHranceSCa (O'Shaughnessy 2023, O'Shaughnessy 2021, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PERT/TRAS SC względem PERT IV + TRAS IV w populacji pacjentów z rozpoznaniem wczesnego (nieprzerzutowego), HER2-dodatniego raka piersi po ukończeniu neoadiuwantowego leczenia systemowego anty-HER2 i leczenia chirurgicznego, a przed rozpoczęciem systemowego leczenia adiuwantowego.
- Harding 2024, prospektywne badanie obserwacyjne, z sekwencyjnym porównaniem terapii PERT/TRAS SC względem PERT/TRAS IV (zmiana z wcześniej stosowanej terapii IV na nową SC) w pojedynczej kohorcie (1 ośrodek Wielka Brytania) w populacji pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi³.
- PHASTER (publikacja Munzone 2023) przekrojowe badanie obserwacyjne porównujące kohorty (3 ośrodki Włochy) stosujące PERT/TRAS SC względem PERT IV + TRAS IV w populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi, wczesnego lub zaawansowanego, zakwalifikowanych do leczenia pertuzumabem z trastuzumabem.

Ponadto włączono publikację Swain 2023, która prezentowała dodatkowe dane dotyczące reakcji anafilaksji i nadwrażliwości z obu badań klinicznych.

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

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 5 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 6 AKL wnioskodawcy. W poniższej tabeli zaprezentowano skróconą charakterystykę badania FeDeriCa oraz badania PHranceSCa.

¹ W AKL wnioskodawcy zastosowano skrót SC-FDC-PH

² W AKL wnioskodawcy zastosowano skrót IV-P+H

³ Leczenie stosowano zgodne z ChPL Phesgo.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
FeDeriCa Źródło finansowania: F Hoffmann-La Roche i Genentech	Typ badania: wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, przeprowadzone w schemacie grup równoległych Interwencja: pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych – preparat złożony; dawka nasycająca 1200/600 mg, dawki podtrzymujące 600/600 mg, stosowane co 3 tygodnie Komparator: pertuzumab + trastuzumab do wlewów dożylnych – osobne preparaty; dawka nasycająca 840 mg + 8 mg/kg, dawki podtrzymujące 420 mg + 6 mg/kg Schemat leczenia: terapia neoadjuwantowa (8 cykli chemioterapii, w tym w cyklach 5-8 dodanie terapii anty-HER2) + leczenie chirurgiczne + 14 cykli terapii adjuwantowej anty-HER2 i pooperacyjna hormonoterapia u chorych z guzami ER i/lub PgR-dodatnimi +/- radioterapia. Chemioterapia stosowana wg wyboru lekarza przed randomizacją, przedoperacyjnie. Stosowano jeden z dwóch schematów opartych na antracyklinach i taksanach (ddAC – doksorubicyna + cyklofosamid + paklitaksel; AC – doksorubicyna + cyklofosamid + docetaksel). Analiza danych: - skuteczność: ITT - farmakokinetyka: <i>per protocol</i> - bezpieczeństwo: <i>per protocol</i> Okres obserwacji (dostępne dane): - ocena farmakokinetyki – 7. cykl leczenia neoadjuwantowego - ocena skuteczności i bezpieczeństwa – od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego (8 cykli, w tym 4 anty-HER2) do zakończenia leczenia operacyjnego - aktualizacja analizy bezpieczeństwa – dodatkowe 12 mies. względem analizy głównej Liczba pacjentów (ITT): 500 osób, w tym 248 w grupie interwencji i 252 w grupie komparatora	Kryteria włączenia (główne): - kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat, - rozpoznanie inwazyjnego raka piersi, HER2-dodatniego (3+ w IHC i/lub amplifikacja HER2 w ISH, przy stosunku liczby kopii genu HER2 do liczby sygnałów kopii chromosomu 17 ≥ 2) potwierdzony przez centralne laboratorium przed włączeniem do badania, - rak miejscowo zaawansowany, zapalny (pod warunkiem możliwości wykonania biopsji gruboigłowej) lub wczesny, jednostronny, - guz pierwotny > 2 cm średnicy lub zajęte węzły chłonne, - znany stan receptorów hormonalnych, - ECOG ≤ 1, - LVEF $\geq 55\%$ w badaniu ECHO lub MUGA; Kryteria wykluczenia (główne): - rak piersi przerzutowy (stadium IV), - wieloośrodkowy rak piersi, o ile wszystkie guzy nie są HER2-dodatnie, - obustronny rak piersi, - inwazyjny rak piersi w wywiadzie, - wcześniejsze leczenie systemowe, stosowane jako terapia lub prewencja raka piersi lub radioterapia onkologiczna, - ciężkie schorzenia kardiologiczne lub inne poważne choroby układowe, mogące powodować zakłócenia w prowadzeniu zaplanowanego leczenia raka piersi, - upośledzona czynność wątroby, nerek lub szpiku kostnego.	Pierwszorzędowy: - minimalne stężenie pertuzumabu w surowicy (Ctough pertuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8); Drugorzędowy: - minimalne stężenie trastuzumabu w surowicy (Ctough trastuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8); - całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR – ang. total pathological complete response); - odpowiedź kliniczna (całkowita lub częściowa); - bezpieczeństwo. Eksploracyjne: - maksymalne stężenie pertuzumabu w surowicy (Cmax pertuzumabu); - czas do osiągnięcia Cmax pertuzumabu (Tmax pertuzumabu); - pole pod krzywą stężenia pertuzumabu w surowicy w dniach 0-21 (AUC 0-21 pertuzumabu); - maksymalne stężenie trastuzumabu w surowicy (Cmax trastuzumabu); - czas do osiągnięcia Cmax trastuzumabu (Tmax trastuzumabu); - pole pod krzywą stężenia trastuzumabu w surowicy w dniach 0-21 (AUC 0-21 trastuzumabu).
PHranceSC Źródło finansowania: F Hoffmann-La Roche	Typ badania: wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne II fazy z randomizacją, bez zaślepienia, przeprowadzone w schemacie naprzemiennym (cross-over). Interwencja: pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych – preparat złożony; dawka nasycająca 1200/600 mg, dawki podtrzymujące 600/600 mg, stosowane co 3 tygodnie; 3 cykle Komparator: pertuzumab + trastuzumab do wlewów dożylnych – osobne preparaty; dawka nasycająca 840 mg + 8 mg/kg, dawki podtrzymujące 420 mg + 6 mg/kg; 3 cykle	Kryteria włączenia (główne) - kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat, - rozpoznanie inwazyjnego raka piersi HER2-dodatniego (3+ w IHC i/lub amplifikacja HER2 w ISH, przy stosunku liczby kopii genu HER2 do liczby sygnałów kopii chromosomu 17 ≥ 2, ocena lokalna), - rak piersi zapalny, miejscowo-zaawansowany lub wczesny, - ukończenie leczenia neoadjuwantowego pertuzumabem i trastuzumabem oraz chemioterapii neoadjuwantowej, następnie	Pierwszorzędowy: - odsetek chorych wskazujących terapię podskórną pertuzumab/trastuzumab jako terapię preferowaną odpowiedzi na pytanie 1 kwestionariusza PPQ. Drugorzędowy: - określenie siły i przyczyn preferencji wobec terapii wskazanej w odp. na pyt. 1 kwestionariusza PPQ (pytania 2 i 3 PPQ);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<u>Schemat leczenia:</u> poza badaniem neoadiuwant pertuzumab + trastruzumab + chemioterapia oraz radykalne leczenie chirurgiczne, a następnie w ramach badania 6 cykli leczenia adjuwantowego (faza <i>cross-over</i>) + pozostałe cykle leczenia adjuwantowego (do dopełnienia 18 cykli terapii anty-HER2). Pooperacyjnie dozwolone było stosowanie hormonoterapii i/lub radioterapii. Leczenie anty-HER2 w fazie <i>cross-over</i> badania stosowano w sekwencji zgodnej z wynikiem randomizacji do grup: Grupa A: PERT IV+TRAS IV (cykl 1-3) → PERT/TRAS SC (cykl 4-6); Grupa B: PERT/TRAS SC (cykl 1-3) → PERT IV+TRAS IV (cykl 4-6). <u>Analiza danych:</u> ocena drogi podania: mITT (kwestionariusze PPQ, TASQ, HCPQ) bezpieczeństwo: per protocol <u>Okres obserwacji (dostępne dane):</u> 6 cykli leczenia adjuwantowego <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A – 80 osób Grupa B – 80 osób	leczenia chirurgicznego raka piersi; leczenie adjuwantowe w ramach badania mogło być rozpoczęte po upływie ≥ 2 tyg. od leczenia chirurgicznego, ale ≤ 9 tyg. od podania ostatniej dawki systemowego leczenia neoadiuwantowego, - znany stan receptorów hormonalnych, - ECOG 0 lub 1, - brak dowodów występowania nowotworu resztkowego, miejscowo zaawansowanego lub prze-rzutowego po leczeniu chirurgicznym, - LVEF $\geq 55\%$ w badaniu ECHO lub MUGA; <u>Kryteria wykluczenia (główne):</u> - rak piersi przerzutowy (stadium IV), - wcześniejsze leczenie systemowe, stosowane jako terapia lub prewencja raka piersi, z wyjątkiem neoadiuwantowej terapii pertuzumabem i trastuzumabem oraz chemioterapii zastosowanych w leczeniu aktualnie leczonego raka piersi, - ciężkie schorzenia kardiologiczne lub inne poważne choroby układowe, mogące powodować zakłócenia w prowadzeniu zaplanowanego leczenia raka piersi, - komorowe zaburzenia rytmu serca lub czynniki ryzyka takich zaburzeń w wywiadzie, - upośledzona czynność wątroby, nerek lub szpiku kostnego.	- wybór terapii do kontynuacji leczenia adjuwantowego; - wpływ drogi podania na jakość życia (kwestionariusz TASQ); - ocena drogi podania przez personel medyczny (kwestionariusz HCPQ); - wpływ drogi podania na jakość życia związaną ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 Global Health Status); - bezpieczeństwo.

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

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W przypadku badań randomizowanych dla badania FeDeriCa wnioskodawca ocenił ryzyko popełnienia błędu systematycznego jako niskie dla większości punktów końcowych z wyłączeniem bezpieczeństwa, gdzie ryzyko oceniono jako średnie. W przypadku badania PHranceSCa ryzyko oceniono jako średnie dla wszystkich punktów końcowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

W odniesieniu do badań obserwacyjnych Harding 2024 oraz PHASTER, to otrzymały one odpowiednio ocenę wysoką (8/9) oraz średnią (5/9) w skali NOS.

Wyniki przeprowadzonej oceny jakości badań randomizowanych i obserwacyjnych są zgodne z oceną analityków Agencji. Szczegółowe informacje zawarte są w rozdziałach 5.1 oraz 14.9.2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handobook (Risk of Bias 2)

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
FeDeriCa						
Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Farmakokinetyka	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie bez wznowy inwazyjnej (iDFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie całkowite (OS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PHranceSCa (faza randomizowana)*						
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Ocena drogi podania przez pacjentki (PROs)	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Ocena drogi podania przez personel medyczny	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

*z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania punktów końcowych typu czas-do-zdarzenia w badaniu PHranceSCa (wyniki oceniane długoterminowo, niemożliwa ocena w schemacie cross-over; wyniki podawano dla całej populacji badania i w ramionach wg losowo przypisanych sekwencji terapii), w ocenie wiarygodności tego badania pominięto wyniki takie jak iDFS i OS.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- W żadnym z dostępnych badań z randomizacją nie zastosowano zaślepienia, co mogło w pewnym (niejasnym) stopniu wpłynąć na wyniki oceny niektórych punktów końcowych, w szczególności w ocenie bezpieczeństwa i ocenie pozaklinicznych korzyści z nowej drogi podania; niemniej należy mieć na uwadze, że w obu grupach stosowano te same, znane substancje czynne. Oczekiwana skuteczność porównywanych terapii była wobec tego taka sama, co znacząco ogranicza ryzyko odmiennego traktowania chorych w porównywanych grupach/okresach terapii przez personel medyczny czy odmiennych oczekiwań pacjentek. Ponadto zaślepienie w analizowanych badaniach musiałoby polegać na zamaskowaniu drogi podania pertuzumabu i trastuzumabu, co wiązałoby się ze znacznym stopniem komplikacji i wątpliwościami etycznymi (dodatkowe podania „placebo” SC w grupie IV i dodatkowe podania „placebo” IV w grupie SC) oraz uniemożliwiało ocenę punktów końcowych bezpośrednio związanych z drogą podania (takich jak preferencje pacjentki względem drogi podania czy też komfort przyjmowania terapii).
- Z analizy farmakokinetycznej w badaniu FeDeriCa wykluczono 18% pacjentek (analiza per protocol, odpowiednio do typu testowanej hipotezy, tj. non-inferiority). W oszacowaniu próby uwzględniono jednak nie tylko pierwszo- i drugorzędowy cel badania (parametry farmakokinetyczne), ale również ocenę skuteczności (pCR), w związku z czym do badania włączono 500, zamiast minimalnej wymaganej liczby 260 chorych. Populacja analizy farmakokinetycznej, po wykluczeniu chorych, w przypadku których doszło do naruszenia protokołu oceny parametrów farmakokinetycznych, liczyła 409 osób, znacznie powyżej wymaganego minimum 260 pacjentek – wobec czego zakładana moc statystyczna testu hipotezy non-inferiority ($\geq 80\%$) została zachowana.
- Dla punktów końcowych oceny wpływu drogi podania na jakość życia chorych (w 5 domenach kwestionariusza TASQ, badanie PHranceSCa) nie określono wartości minimalnych różnic istotnych klinicznie.
- Wyniki oceny zmian HRQoL w okresie leczenia (Global Health Status) przedstawiono w publikacji jedynie na wykresie; nie podano średnich wartości zmian w porównywanych fazach leczenia; niemniej przedstawiony wykres potwierdza ocenę autorów publikacji o niewielkich zmianach i zbliżonych wartościach tego parametru w porównywanych grupach/fazach leczenia.
- Z uwagi na zastosowany w badaniu PHranceSCa schemat cross-over, porównanie postaci terapii SC-FDC-PH versus IV-P+H pod względem wyników długoterminowych, takich jak OS, iDFS lub EFS (z uwagi na brak możliwości przypisania zdarzeń odnotowanych po zakończeniu krótkotrwałej fazy cross-over do określonej

interwencji), było możliwe wyłącznie na podstawie danych pochodzących z badania FeDeriCa (jedynego włączanego RCT przeprowadzonego w schemacie grup równoległych).

- W dniu odcięcia do analizy długoterminowej dane z badania PHranceSCa nie były jeszcze „dojrzałe” (co jednak ma niewielkie znaczenie dla analizy własnej, mając na uwadze praktyczny brak możliwości oceny długoterminowych wyników typu czas-do-zdarzenia w zastosowanym w tym badaniu schemacie cross-over i brak odrębnych wyników dla faz leczenia SC-FDC-PH i IV-P+H lub grup równoległych SC-FDC-PH i IV-P+H wyodrębnionych w fazie kontynuacji).
- W ocenie pozaklinicznych korzyści związanych z drogą podania z perspektywy chorych i personelu medycznego wykorzystano kwestionariusze (PPQ, TASQ, HCPQ), które nie zostały poddane formalnej walidacji (nie zidentyfikowano opublikowanych danych na ten temat) i dla których nie określono wartości minimalnych różnic istotnych klinicznie. Niemniej należy mieć na uwadze, że oszacowany odsetek chorych preferujących postać SC był bardzo wysoki (I-rzędowy punkt końcowy badania, odp. na pytanie 1 PPQ: 85,0% chorych preferujących postać SC, dolna granica 95% CI: 78,5%). Wykazano ponadto spójność preferencji deklarowanych w PPQ z wyborem postaci terapii dokonywanej przez pacjentki po ukończeniu randomizowanej fazy badania (86,9% chorych wybrało do kontynuacji postać SC) – czym potwierdzono trafność zastosowanego wskaźnika kwestionariuszowego. Wynik oceny preferencji chorych był także spójny z wynikami oceny wpływu drogi podania na jakość życia (TASQ), w której wykazano wyższą QoL w okresie leczenia SC w 4 na 5 ocenianych domen. Podobnie ocena korzyści po stronie personelu medycznego (HCPQ) dała wewnętrznie spójny obraz preferencji dla postaci SC, w całym spektrum zastosowanych wskaźników (oszczędność czasu i zasobów, komfort stosowania, ogólna rekomendacja). Wydaje się zatem, że zastosowane narzędzia pozwoliły na trafną i wyczerpującą ocenę postulowanych korzyści z nowej drogi podania terapii pertuzumab/trastuzumab.
- Po ukończeniu randomizowanej fazy cross-over w badaniu PHranceSCa w fazie kontynuacji leczenie trastuzumabem i pertuzumabem IV otrzymało, w rezultacie własnego wyboru, tylko 21 pacjentek, a 137 (138 w analizie zaktualizowanej) kontynuowało terapię w postaci FDC. Taka dysproporcja liczby chorych leczonych porównywanymi terapiami stanowi potwierdzenie odczuwalnych z perspektywy pacjentek korzyści z postaci FDC, niemniej ogranicza możliwość wyprowadzania wniosków porównawczych z dłuższego okresu leczenia w fazie nierandomizowanej.
- Wyniki analiz długoterminowych w obu włączonych badaniach z randomizacją zostały zaprezentowane w doniesieniach konferencyjnych i rejestrach badań klinicznych. W okresie objętym wyszukiwaniem do analizy własnej nie były dostępne publikacje pełnotekstowe uwzględniające wspomniane analizy.
- W obu włączonych do analizy badaniach obserwacyjnych podano bardzo ograniczoną charakterystykę leczonych kohort pod względem klinicznym i demograficznym; należy jednak mieć na uwadze, że badane kohorty obejmowały praktycznie w całości populację chorych na raka piersi kwalifikowanych w rutynowej praktyce ośrodków uczestniczących w badaniu do leczenia anty-HER2, bez jakichkolwiek ograniczeń dotyczących stadium zaawansowania choroby lub czynników ryzyka, innych niż wynikałyby ze wskazań rejestracyjnych i zaleceń wytycznych praktyki klinicznej; oba badania przeprowadzono ponadto w ośrodkach europejskich (Wielka Brytania, Włochy), uznanie populacji wspomnianych badań za reprezentatywnych również dla polskiej praktyki klinicznej wydaje się zatem uzasadnione.
- Włączone do analizy badania obserwacyjne obejmowały względnie niewielkie populacje chorych (N = 96 w badaniu Harding 2024 i N = 49 w badaniu PHASTER), w szczególności badanie PHASTER, w którym porównywano kohorty liczące 28 i 21 chorych, odpowiednio SC-FDC-PH vs IV-P+H. Niemniej wspomniane badania skoncentrowane były na ocenie zużycia zasobów i związanych z tym kosztów, nie wymagającej – z uwagi na powtarzalność procedur podawania terapii w ośrodkach oraz większą liczbę podań u tych samych chorych – znaczącej liczebności próby dla uzyskania wiarygodnych wyników (w zakresie oceny kosztów i zasobów).
- Ograniczeniem jakości badania Harding 2024 był brak skrzyżowania grup – porównywane terapie zastosowano w sekwencji IV-P+H→SC-FDC-PH w całej analizowanej kohorcie, co wynikało z potrzeby przeprowadzenia rzeczywistej zmiany w raportującym ośrodku na produkt umożliwiający podawanie podwójnej blokady anty-HER2 w krótszym czasie. Leczenie w sekwencji nie zapewnia kontroli zmian, które mogły zajść np. w zarządzeniu ośrodkiem (jest natomiast wystarczające dla kontroli większości różnic demograficznych i klinicznych pomiędzy pacjentkami).
- Ograniczeniami jakości badania PHASTER były: brak informacji dotyczących sposobu alokacji pacjentek do kohort SC-FDC-PH i IV-P+H; znaczna różnica w proporcji chorych leczonych w stadium przerzutowym pomiędzy porównywanymi grupami oraz częściowo nieobiektywne źródła danych (m.in. ocena czasu trwania etapów ścieżki pacjenta w dużym stopniu na podstawie kwestionariuszy) i ograniczona kompletność obserwacji (w grupie SC-FDC-PH uwzględniono 67% [28 z 42] wyjściowo włączonych pacjentek; brak informacji o przepływie w grupie kontrolnej).
- W badaniu PHASTER z powodu bardzo małej liczby chorych, które wypełniły kwestionariusze na etapie leczenia, w których terapia anty-HER2 jest podawana z chemioterapią (N = 5) oraz heterogeniczność tej

podgrupy chorych, ostatecznie wyników tej podgrupy nie uwzględniono w badaniu; przedstawione w publikacji oszacowania odnoszą się zatem zasadniczo do fazy „monoterapii anty-HER2” i możliwość ich uogólnienia na etap leczenia skojarzonego jest niepewna. Niemniej leczenie skojarzone z chemioterapią dotyczy tylko cykli początkowych; większość zaplanowanych cykli stanowi „monoterapia” anty-HER2 (w badaniu PHASTER w leczeniu raka wczesnego stosowano 4 cykle terapii anty-HER2 + chemioterapia, a następnie 14 cykli terapii anty-HER2; w leczeniu raka przerzutowego – 6 cykli terapii anty-HER2 + chemioterapia, a następnie leczenie anty-HER2 do progresji lub 24 cykli). Przedstawione wyniki dotyczą zatem dominującego etapu leczenia w docelowej populacji chorych.

- W obu badaniach obserwacyjnych opisano różnice pomiędzy terapiami SC-FDC-PH i IV-P+H (pomiędzy etapami leczenia lub kohortami równoległymi, odpowiednio w badaniach Harding 2024 i PHASTER), jako wartości sum lub wartości średnich, bez podania miar pozwalających określić niepewność przeprowadzonych oszacowań (miar rozrzutu); w żadnym z badań obserwacyjnych nie szacowano liczebności prób niezbędnej do przeprowadzenia miarodajnej oceny istotności obserwowanych różnic, ani nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników.
- W żadnym z włączonych badań obserwacyjnych nie oceniano praktycznej skuteczności ocenianej interwencji, a tylko w jednym z nich raportowano informacje dotyczące notowanych w rzeczywistej praktyce działań niepożądanych. Należy jednak mieć na uwadze nietypowy charakter analizowanego problemu decyzyjnego, tj. ocenę nowej formuacji dobrze znanej i długotrwale stosowanej w praktyce klinicznej terapii pertuzumabem i trastuzumabem i związane z tym większe znaczenie korzyści pozaklinicznych, oczekiwanych w związku z wdrożeniem nowej, szybszej w stosowaniu postaci produktu złożonego do podań podskórnych. Włączone badania obserwacyjne dostarczają istotnego uzupełnienia wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, uzyskanych w badaniach klinicznych o wysokiej wiarygodności (RCTs), o szczególne, uzyskane w rzeczywistej praktyce wyniki pomiarów zasobów zaoszczędzonych dzięki zastosowaniu wnioskowanego produktu leczniczego w szerokiej, nieselekcjonowanej populacji pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi oraz oszacowań dalszych korzyści związanych z wykorzystaniem uwolnionych środków.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Główne wnioski z analizy własnej opierają się na dwóch poprawnie przeprowadzonych badaniach z randomizacją, których wyników, z uwagi na odrębność ocenianych punktów końcowych i analizowanych etapów leczenia oraz okresów obserwacji, nie poddano jednak metaanalizie. Moc wykrycia różnic w zakresie poszczególnych punktów końcowych w analizie klinicznej nie została więc zwiększona względem pojedynczego badania, z drugiej jednak strony włączone badania dostarczają dzięki swojemu zróżnicowaniu szerszego zakresu informacji: oceniono liczne punkty końcowe, odnoszące się do skuteczności, bezpieczeństwa terapii w skojarzeniu i bez skojarzenia z CTH, ekspozycji na leki i pozaklinicznych korzyści z nowej drogi podania, zarówno z perspektywy pacjentek jak i personelu medycznego.
- Nie zidentyfikowano badań z randomizacją, w których stosowano SC-FDC-PH u chorych na zaawansowanego (przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego) HER2-dodatniego raka piersi, co w pewnym stopniu ogranicza wiarygodność zewnętrzną analizy klinicznej. Ograniczenie dostępnych danych wynika ze specyfiki problemu decyzyjnego, jaką jest ocena nowej postaci/drogi podania już znanej, długotrwale stosowanej terapii. W takim przypadku kluczowe i wystarczające jest wykazanie, że podanie leków w nowej postaci nie pogarsza ekspozycji na zastosowane substancje czynne – co w przypadku ocenianej interwencji wykazano w sposób wiarygodny w próbie chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Wnioski z tej oceny mogą być ekstrapolowane na pozostałe wskazania, w których zarejestrowana i stosowana jest terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem, z zastosowaniem standardowych (jednoskładnikowych) postaci tych leków. Analogiczne podejście zostało uprzednio zastosowane w ocenie podskórnej postaci trastuzumabu (Herceptin SC), zarówno przed rejestracją, jak i refundacją tego leku w Polsce. Ponadto, populacja dwóch włączonych do analizy badań obserwacyjnych została przeprowadzona w szerokiej populacji chorych, zakwalifikowanych do zastosowania podwójnej blokady HER2, zarówno z wczesnym, jak i przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi (badania te były jednak skoncentrowane na ocenie korzyści pozaklinicznych).
- Nie zidentyfikowano badań pierwotnych bezpośrednio porównujących terapię postacią SC-FDC-PH do terapii realizowanej pertuzumabem IV w skojarzeniu z trastuzumabem SC (postać trastuzumabu stosowana i refundowana w Polsce w docelowej populacji wnioskowanego programu), co w pewnym stopniu ogranicza wiarygodność zewnętrzną analizy klinicznej. Należy jednak zauważyć, że pod względem drogi podania i dawek terapia pertuzumab IV + trastuzumab SC jest bardziej zbliżona na ocenianej interwencji niż dostępny w badaniach klinicznych komparator pertuzumab IV + trastuzumab IV (różnią się tylko drogą podania

pertuzumabu). Wobec tego uzasadnione jest przyjęcie założenia, że pod względem profilu farmakokinetycznego, skuteczności i bezpieczeństwa terapia pertuzumab IV + trastuzumab SC jest jeszcze bardziej zbliżona do SC-FDC-PH niż dostępny komparator IV-P+H. Jedyne różnice mogą dotyczyć wniosków z oceny drogi podania – należy przypuszczać, że porównanie SC-FDC-PH vs pertuzumab IV + trastuzumab SC wykazałoby mniejsze korzyści w zakresie oszczędności czasu (z perspektywy pacjentek i personelu medycznego) i pracochłonności (z perspektywy personelu medycznego), niż porównanie SC-FDC-PH vs IV-P+H. Z uwagi jednak na wciąż obecny komponent dożylny (pertuzumab) rozważanego komparatora oraz brak zalety jednoczesnego wstrzykiwania obu leków w postaci gotowej do podania (bez konieczności rekonstrukcji leku) znaczące zniwelowanie wykazanych dodatkowych korzyści z nowej postaci i drogi podania względem skojarzenia pertuzumab IV + trastuzumab SC nie wydaje się prawdopodobne.

- Ocena stosowania SC-FDC-PH w ramach badania neoadiuwantowego, przeprowadzona w RCT FeDeriCa, obejmowała stosowanie leków anty-HER2 wyłącznie ze schematami chemioterapii opartymi na antracyklinach i taksanach; protokół badania nie dopuszczał natomiast stosowania innej standardowej opcji CTH z udziałem karboplatyny (z powodu dodatkowych trudności, które pojawiłyby się w analizie farmakokinetycznej, ze względu na odmienną liczbę cykli tego schematu); niemniej z uwagi na identyczny skład porównywanych terapii SC-FDC-PH i IV-P+H pod względem stosowanych substancji czynnych i przy wykazanej w tym samym badaniu porównywalnej ekspozycji na substancję czynne, potencjalny wpływ tego ograniczenia na wiarygodność zewnętrzną analizy jest niewielki. Dodatkowo chore leczone przedoperacyjnie trastuzumabem i pertuzumabem także w schemacie z karboplatiną uwzględniano w badaniu PHranceSCa (blisko 30% próby).
- W badaniu PHranceSCa porównanie terapii SC-FDC-PH do IV-P+H w leczeniu wczesnego raka piersi przeprowadzono w etapie leczenia adiuwantowego, w którym terapia skojarzona pertuzumabem z trastuzumabem nie jest obecnie w Polsce objęta refundacją; tego etapu leczenia nie obejmuje także wniosek o refundację leku Phesgo® – co stanowi ograniczenie wiarygodności zewnętrznej. Z uwagi jednak na specyfikę rozpatrywanego problemu decyzyjnego, polegającego na ocenie nowej drogi podania znanej terapii (bez oceny nowych substancji czynnych) uznano, że dopuszczalna jest ekstrapolacja wniosków na populację docelową programu, zwłaszcza w zakresie oceny dodatkowych korzyści z drogi podania, która nie weszła w zakres badania FeDeriCa; ponadto do badania PHranceSCa włączano chore należące do populacji wnioskowanej (chore na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi), różnica pomiędzy przedmiotowym wnioskiem a badaniem dotyczy wyłącznie okresu leczenia.
- Wnioskowanie w analizie klinicznej nie zostało oparte „wyłącznie o klinicznie istotne punkty końcowe” skuteczności i bezpieczeństwa, ale także o ocenę profilu farmakokinetycznego i pozaklinicznych korzyści związanych z odmienną drogą podania. Przyjęcie takiego podejścia analitycznego wynika ze specyfiki problemu decyzyjnego, jaką jest ocena nowej postaci/drogi podania już znanej, długotrwale stosowanej terapii. Ponadto dostępne jest porównanie długoterminowej skuteczności obejmujące ocenę punktów końcowych istotnych klinicznie, w tym OS, a ocena korzyści związanych z nową drogą podania została przeprowadzona m.in. z perspektywy pacjentek (PROs – patient reported outcomes) i częściowo dotyczy jakości życia związanej ze zdrowiem (ocena w 5 domenach kwestionariusza TASQ); ocena ta dotyczy aspektów terapii bezpośrednio odczuwalnych dla chorych, wobec czego w znaczącym stopniu obejmuje punkty końcowe klinicznie istotne.
- Wiarygodność interpretacji statystycznej wyników analiz własnych, dotyczących istotności względnych i bezwzględnych parametrów EBM w ocenie bezpieczeństwa może być ograniczona, z uwagi na nieznaną moc wykrycia poszczególnych różnic oraz wielokrotne testowanie hipotez bez korekty zakładanego poziomu istotności.
- Analiza podgrup w zakresie oceny pCR mogła nie mieć mocy statystycznej wystarczającej do detekcji różnic pomiędzy porównywanymi terapiami (w podgrupach), w związku z czym brak statystycznej istotności różnicy nie stanowi wiarygodnej podstawy wnioskowania o braku rzeczywistych różnic (w interpretacji wyników należy brać pod uwagę liczebność danej subpopulacji i obserwowany trend liczbowy).
- Możliwość oceny skuteczności praktycznej jest ograniczona ze względu na brak oceny punktów końcowych skuteczności w odnalezionych badaniach obserwacyjnych (Harding 2024 i PHASTER). Badania te uzupełniają jednak zakres informacji pochodzących z prób klinicznych (eksperymentalnych badań z randomizacją) o istotne dane dotyczące systemowych korzyści z wdrożenia wnioskowanego produktu leczniczego do rzeczywistej praktyki ośrodków onkologicznych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badań klinicznych – wybrane⁴

W badaniu FeDeriCa PERT/TRAS SC względem PERT IV + TRAS IV był nie gorszy (ang. non-inferior) w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. minimalnego stężenia pertuzumabu w surowicy (C_{trough} pertuzumabu) w cyklu 7. Stężenia pertuzumabu i trastuzumabu po podaniu podskórnym były nie mniejsze, niż w przypadku podania dożylnego.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym (PERT/TRAS SC 59,7% vs PERT IV + TRAS IV 59,5%; RR=1,00 p=0,97; RD=0,00, p=0,97) oraz w zakresie częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantowe (PERT/TRAS SC 83,1% vs PERT IV + TRAS IV 85,3%; RR=0,97, p=0,49; RD=-0,02, p=0,49).

W badaniu PHranceSCa w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego wykazano, że większość pacjentek (85,0%, 95% CI: 78,5; 90,2) preferowała PERT/TRAS SC względem PERT IV + TRAS IV (13,8%, 95% CI: 0,000000; 999999). Wśród głównych przyczyn wyboru postaci podskórnej jako preferowanej znalazły się „krótszy czas przebywania w ośrodku” (42,2%) i „większy komfort w czasie podawania leku” (25,9%). Natomiast wśród głównych przyczyn wyboru postaci dożylnej jako preferowanej znalazły się „większy komfort w czasie podawania leku” (33,3%) i „mniejszy ból w miejscu podania” (26,2%).

Nie wykazano różnic między grupami w zakresie wpływu leczenia na HRQoL, natomiast wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść PERT/TRAS SC w zakresie jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza TASQ. Spośród pięciu domen kwestionariusza, w 4 domenach (zadowolenia z leczenia, wpływu na funkcjonowanie psychiczne, wpływu na aktywności życia codziennego, komfortu leczenia) średnie wyniki po okresie leczenia terapią podskórną były wyższe niż po okresie leczenia terapią dożylną. Różnice średnich między grupami były IS i wyniosły odpowiednio MD=23,40, p<0,0001; MD=0,80, p<0,0001; MD=1,60, p<0,0001; MD=33,20, p<0,0001). Jedynie w domenie „wpływ na funkcjonowanie fizyczne” średni wynik po okresie leczenia terapią podskórną był niższy niż po okresie leczenia terapią dożylną (MD=-5,20, p=0,0021). Należy mieć na uwadze, że nie można określić czy odnotowane różnice są istotne klinicznie, ponieważ kwestionariusz TASQ nie został poddany walidacji i nie wyznaczono minimalnych różnic istotnych klinicznie.

Ocena długoterminowa

W badaniu FeDeriCa, w okresie obserwacji o medianie powyżej 51 miesięcy, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PERT/TRAS SC a PERT IV + TRAS IV w zakresie:

- przeżycia bez wznowy inwazyjnej (iDFS) zarówno bez uwzględnienia jak i z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu,
- przeżycia bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS) zarówno bez uwzględnienia jak i z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu,
- czasu do wznowy odległej (DRFI),
- przeżycia całkowitego (OS).

W badaniu PHranceSCa z uwagi na zastosowany schemat *cross-over* i brak możliwości przypisania zdarzeń do określonej interwencji, porównanie terapii PERT/TRAS SC vs PERT IV + TRAS IV pod względem wyników długoterminowych tj. OS, iDFS, DRFI nie było możliwe. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

⁴ Wyniki badań klinicznych FeDeriCa oraz PHranceSCa zostały omówione w AWA nr OT.423.1.32.2023.

Tabela 14. Badanie FeDeriCa – analiza długoterminowa

Punkt końcowy	PERT/TRAS SC				PERT IV + TRAS IV				HR (95% CI), p
	N	n (%)	Przeżycie bez zdarzenia^ (95% CI) [%]	mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Przeżycie bez zdarzenia^ (95% CI) [%]	mediana (95% CI) [mies.]	
iDFS bez uwzględnienia kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu	234	26 (11,1%)	1 rok: 97,37% (95,30%; 99,45%) 2 lata: 90,75% (86,98%; 94,52%) 3 lata: 89,86% (85,93%; 93,79%) 4 lata: 88,5% (84,3%; 92,7%)	bd.	239	23 (9,6%)	1 rok: 96,07% (93,55%; 98,59%) 2 lata: 92,98% (89,66%; 96,30%) 3 lata: 90,71% (86,93%; 94,50%) 4 lata: 89,5% (85,4%; 93,6%)‡	no. (bd.)	1,20 (0,68; 2,11)†, p = 0,5216
iDFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu	234	bd.	1 rok: 96,94% (94,70%; 99,17%) 2 lata: 89,44% (85,44%; 93,43%) 3 lata: 88,54% (84,40%; 92,69%) 4 lata: 87,64% (83,35%; 91,93%)	bd.	239	bd.	1 rok: 95,63% (92,99%; 98,28%) 2 lata: 92,10% (88,60%; 95,60%) 3 lata: 89,39% (85,37%; 93,40%) 4 lata: 88,27% (84,01%; 92,53%)	bd.	1,15 (0,68; 1,97), p = 0,5992
EFS bez uwzględnienia kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu	248	32 (12,9%)	1 rok: 97,95% (96,18%; 99,73%) 2 lata: 91,67% (88,17%; 95,16%) 3 lata: 88,29% (84,21%; 92,37%) 4 lata: 86,57% (82,24%; 90,90%)	32 (12,9%)	252	29 (11,5%)	1 rok: 96,79% (94,60%; 98,98%) 2 lata: 92,29% (88,96%; 95,62%) 3 lata: 89,77% (85,96%; 93,57%) 4 lata: 88,47% (84,44%; 92,49%)	bd.	1,20 (0,72; 1,98),
EFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu	248	bd.	1 rok: 97,54% (95,59%; 99,48%) 2 lata: 90,41% (86,69%; 94,14%) 3 lata: 87,04% (82,78%; 91,30%) 4 lata: 85,75% (81,31%; 90,18%)	bd.	252	bd.	1 rok: 96,38% (94,06%; 98,70%) 2 lata: 91,47% (87,98%; 94,96%) 3 lata: 88,53% (84,52%; 92,53%) 4 lata: 87,22% (83,02%; 91,43%)	bd.	1,16 (0,71; 1,88), p = 0,5474
DRFI	248	19 (7,7%)	1 rok: 99,58% (98,77%; 100,00%) 2 lata: 95,37% (92,70%; 98,04%) 3 lata: 93,23% (90,02%; 96,43%) 4 lata: 91,92% (88,44%; 95,41%)	bd.	252	18 (7,1%)	1 rok: 99,59% (98,80%; 100,00%) 2 lata: 95,88% (93,39%; 98,38%) 3 lata: 93,77% (90,72%; 96,82%) 4 lata: 92,49% (89,15%; 95,83%)	bd.	1,17 (0,61; 2,24), p = 0,6291

Punkt końcowy	PERT/TRAS SC				PERT IV + TRAS IV				HR (95% CI), p
	N	n (%)	Przeżycie bez zdarzenia^ (95% CI) [%]	mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Przeżycie bez zdarzenia^ (95% CI) [%]	mediana (95% CI) [mies.]	
OS	248	14 (5,6%)	1 rok: 99,19% (98,06%; 100,00%) 2 lata: 96,68% (94,42%; 98,94%) 3 lata: 95,83% (93,30%; 98,36%) 4 lata: 94,13% (91,14%; 97,11%)	bd.	252	12 (4,8%)	1 rok: 99,60% (98,82%; 100,00%) 2 lata: 98,38% (96,80%; 99,95%) 3 lata: 96,73% (94,50%; 98,96%) 4 lata: 95,47% (92,86%; 98,09%)	bd.	1,26 (0,58; 2,72), p = 0,5609

^ estymator Kaplana-Meiera;
† do tabeli wyekstrahowano dane liczbowe z posteru Jackisch 2024 i rejestrów badań klinicznych (EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854); w abstrakcie konferencyjnym Jackisch 2024 podano HR = 1,13 (95% CI: 0,64; 1,97);
‡ do tabeli wyekstrahowano dane liczbowe z abstraktu konferencyjnego Jackisch 2024; w rejestrach badań klinicznych (EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854) podano 89,60% (85,54%; 93,65%)

Ocena skuteczności praktycznej

Ocena skuteczności praktycznej jest ograniczona ze względu na brak oceny punktów końcowych w zakresie skuteczności w odnalezionych badaniach obserwacyjnych Harding 2024 i PHASTER. Badania te oceniają punkty końcowe dotyczące wykorzystania zasobów w lecznictwie szpitalnym, preferencji pacjentów oraz kosztów pośrednich, a zatem korzyści pozakliniczne. Nie oceniono istotności statystycznej odnotowanych różnic. Poniżej skrótowo przedstawiono wyniki badań obserwacyjnych (szczegóły: rozdział 6 AKL wnioskodawcy).

Harding 2024

W badaniu Harding 2024 oceniono zmiany w przepustowości oddziału systemowego leczenia przeciwnowotworowego (ang. Systemic Anti-Cancer Therapy unit, SACT) po zmianie postaci terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem chorym na HER2-dodatniego raka piersi z dożylnej (N=97⁵) na podskórną (N=96). W wyniku zmiany odnotowano:

- skrócenie czasu trwania zabiegu podania leku o 4,5 godziny (pierwsze podanie) oraz 1,75 godziny (podania kolejne),
- skrócenie czasu przeznaczanego na aseptyczne przygotowywanie leku do podania o 3062 godzin w okresie 6 miesięcznym,
- skrócenie czasu przeznaczanego na zajmowanie stanowiska do podawania leków w ambulatorium o 6764 godzin w okresie 6 miesięcznym,
- zmniejszenie liczby dni, w których przekroczono maksymalną przepustowość oddziału o odpowiednio 16% (>100%) oraz 13% (>90%).

Tabela 15. Przepustowość oddziału systemowego leczenia przeciwnowotworowego (Harding 2024)

Kategoria zasobów		Horyzont czasowy oceny	PERT/TRAS SC	PERT IV + TRAS IV	PERT/TRAS SC vs PERT IV + TRAS IV^
Rezerwowany czas na podanie terapii pertuzumabem z trastuzumabem [godz.]	Podanie pierwsze (dawki nasycające)	1 (każde) podanie	1	5,5	-4,5*
	Podanie kolejne (dawki podtrzymujące)	1 (każde) podanie	0,75	2,5	-1,75*
Czas aseptycznego przygotowania leku [godz.]		6 miesięcy†	bd.	bd.	-3062
Czas zajmowania stanowiska do podawania leków w ambulatorium [godz.]		6 miesięcy†	bd.	bd.	-6764

⁵ Jedna pacjentka, spośród 97 zidentyfikowanych kandydatek do zmiany formy leczenia, odmówiła przejścia na formę podskórną z powodu zbliżania się do końca zaplanowanej terapii wczesnego raka piersi.

Kategoria zasobów		Horyzont czasowy oceny	PERT/TRAS SC	PERT IV + TRAS IV	PERT/TRAS SC vs PERT IV + TRAS IV [^]
Przekroczenie maksymalnej przepustowości oddziału, liczba dni z przekroczeniem / liczba dni pracy oddziału (%*)	>100% („action level”)	Przed zmianą: 2 miesiące†	0/21 (0%)	9/55 (16,4%)	-16,4%*
	>90% („alert level”)	Po zmianie: 1 miesiąc#	1/21 (4,8%)	10/55 (18,2%)	-13,4%*

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacji;

[^] różnica PERT/TRAS SC – PERT IV + TRAS IV;

† w okresie od 01.04.2021 do 30.09.2022;

‡ w marcu i kwietniu 2021 r., przed zmianą PERT IV + TRAS IV na PERT/TRAS SC;

w maju 2021, po zmianie PERT IV + TRAS IV na PERT/TRAS SC

PHASTER

W badaniu PHASTER porównano równolegle kohorty leczone PERT/TRAS SC (N=28) oraz PERT IV + TRAS IV (N=21), dokonano również oceny preferencji w podgrupie chorych leczonych w sekwencji postać dożylna → postać podskórna (N=27).

Odnotowane wyniki wskazują na silną preferencję pacjentek wobec postaci podskórnej – średnia ocena wyniosła 4,6 pkt. (na maksymalnie 5 punktów). W badaniu odnotowano również wyniki na korzyść dla postaci podskórnej względem postaci dożylnej dla m.in:

- czasu pobytu pacjentki w szpitalu (oszczędność 1 godziny i 29 min (- 87%) przy podaniu pojedynczego cyklu terapii),
- czasu pracy personelu medycznego (-17,3 minuty (-25%) na leczenie ogółem),
- odzyskiwalnej wydajności szpitala (1100 dodatkowych godzin dostępności foteli zabiegowych uwzględniając całą populację pacjentek [N=53 w 3 ośrodkach uczestniczących w badaniu] co przekłada się na możliwość podania dodatkowych 532 terapii onkologicznych),
- kosztów pośrednich (społecznych) ocenionych w badaniu w oparciu o średni czas pobytu w szpitalu oraz czas dojazdu do ośrodka (oszczędności 9510 € rocznie w przeliczeniu na „przeciętny” ośrodek [pacjentki + opiekunowie]).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki badań klinicznych – wybrane⁶

Zgodnie z wynikami badania FeDeriCa profil bezpieczeństwa w grupie leczonej PERT/TRAS SC był zbliżony do profilu PERT IV + TRAS IV pod względem ryzyka wystąpienia co najmniej jednego AE ogółem (100% vs 99,6%), jak również zdarzeń ciężkich (16,1% vs 17,9%) i poważnych (w 3–5 stopnia nasilenia; 48,8% vs 52,8%). Ryzyko wystąpienia ciężkiego AE związanego z którymkolwiek z badanych leków w porównywanych grupach również było zbliżone (10,5% vs 9,9%). W badaniu wystąpiły 2 zgony z powodu zdarzenia niepożądanego, po jednym w każdej z badanych grup, żaden z nich nie został jednak uznany za związany z leczeniem anty-HER2.

W grupie otrzymującej terapię podskórną IS częściej niż w grupie leczonej dożylnie występowały: miejscowe reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania u chorych leczonych adjuwantowo: PERT/TRAS SC 17,3% vs PERT IV + TRAS IV 4,8%; RR=3,64, p<0,0001; RD=0,13, p<0,0001. Rzadziej w grupie terapii podskórnej niż w grupie terapii dożylnej występowały:

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

⁶ Wyniki badań klinicznych FeDeriCa oraz PHranceSCa zostały omówione w AWA nr OT.423.1.32.2023.

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

Zgodnie z wynikami badania PHranceSCa profil bezpieczeństwa PERT/TRAS SC był zbliżony pod względem ryzyka wystąpienia co najmniej jednego AE ogółem (75,0% vs 70,6%), jak również zdarzeń ciężkich (1,3% vs 3,8%) i poważnych (2,5% vs 3,8%), do profilu AEs odnotowywanych w okresie leczenia PERT IV + TRAS IV. Zdarzenia o podejrzanym związku z leczeniem występowały istotnie częściej u pacjentów stosujących leczenie podskórne: 36,3% vs 18,8%; RR=1,93 (95% CI: 1,32; 2,83); NNH=6 (95% CI: 4; 13). W grupie otrzymującej terapię podskórną IS częściej niż w grupie leczonej dożylnie występowały reakcje związane z podaniem ogółem: PERT/TRAS SC 23,8% vs PERT IV + TRAS IV 5,6%; RR=4,22, p<0,0001; RD=0,18, p<0,0001, które były związane głównie z miejscową reakcją związaną z wstrzyknięciem / wlewem: PERT/TRAS SC 22,5% vs PERT IV + TRAS IV 0,6%; RR=36,00, p=0,0004; RD=0,22, p<0,0001. Wszystkie reakcje związane z podaniem podskórnym wystąpiły w stopniach 1 lub 2, były nieciężkie i wszystkie ustępowały, żadna nie była przyczyną wycofania z badania ani przerwania leczenia. Nie odnotowano żadnych AEs prowadzących do zgonu.

W grupie terapii podskórnej IS rzadziej występowały zdarzenia płucne ogółem: PERT/TRAS SC 6,9 % vs PERT IV + TRAS IV 15,6%; RR=0,44, p=0,0170; RD=-0,09, p=0,0124.

Ocena długoterminowa

Zgodnie z wynikami długoterminowymi badania FeDeriCa o medianie obserwacji >51 miesięcy (51,2 mies. w grupie PERT/TRAS SC i 51,4 mies. w grupie PERT IV + TRAS IV) ryzyko wystąpienia AEs ogółem, a także AEs poważnych lub ciężkich w okresie obejmującym leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe, było zbliżone w grupach PERT/TRAS SC i PERT IV + TRAS IV (odpowiednio 100% vs 99,6%; 53,2% vs 59,1% i 19,8% vs 20,6%). Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do AEs prowadzących do zgonu, wycofania leku, wycofania terapii anty-HER2 lub chemioterapii.

W populacji leczonej postacią podskórną stwierdzono istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia AE kardiologicznego w ≥ 3 stopniu nasilenia niż u chorych w grupie stosującej postać dożylną (1,2% vs 4,8%; RR=0,25; 95%CI: 0,07; 0,89). Częstość innych AEs podlegających predefiniowanej ocenie w badaniu FeDeriCa była zbliżona w porównywanym grupach. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych, badanie FeDeriCa (populacja safety) – analiza długoterminowa

Punkt końcowy	Neoadiuwant + adiuwant			
	PERT/TRAS SC n/N (%)	PERT IV + TRAS IV n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE)	248/248 (100,0%)	251/252 (99,6%)	1,00 (0,99; 1,02) p = 0,4841	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
≥ 1 AE w stopniu ≥ 3	132/248 (53,2%)	149/252 (59,1%)	0,90 (0,77; 1,05) p = 0,1848	-0,06 (-0,15; 0,03) p = 0,1829
≥ 1 ciężkie AE	49/248 (19,8%)	52/252 (20,6%)	0,96 (0,68; 1,36) p = 0,8071	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,8071
≥ 1 ciężkie AE związane z leczeniem	29/248 (11,7%)	29/252 (11,5%)	1,02 (0,63; 1,65) p = 0,9483	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,9483
AE prowadzące do zgonu	2/248 (0,8%)	2/252 (0,8%)	1,02 (0,14; 7,16) p = 0,9872	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9872
AE prowadzące do wycofania leku stosowanego w badaniu	22/248 (8,9%)	32/252 (12,7%)	0,70 (0,42; 1,17) p = 0,1712	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1667
AE prowadzące do wycofania terapii anty-HER2	12/248 (4,8%)	15/252 (6,0%)	0,81 (0,39; 1,70) p = 0,5825	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5813
AE prowadzące do wycofania leku cytotoksycznego	14/248 (5,6%)	23/252 (9,1%)	0,62 (0,33; 1,17) p = 0,1417	-0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,1354
Predefiniowane zdarzenia niepożądane podlegające monitorowaniu				
≥ 1 kardiologiczne AE	52/248 (21,0%)	65/252 (25,8%)	0,81 (0,59; 1,12) p = 0,2042	-0,05 (-0,12; 0,03) p = 0,2015
≥ 1 kardiologiczne AE w stopniu ≥ 3	3/248 (1,2%)	12/252 (4,8%)	0,25 (0,07; 0,89) p = 0,0321	-0,04 (-0,07; -0,01) NNT = 29 (16; 169) p = 0,0187

Punkt końcowy	Neoadiuwant + adiuwant			
	PERT/TRAS SC n/N (%)	PERT IV + TRAS IV n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Reakcja anafilaktyczna/nadwrażliwości	3/248 (1,2%)	3/252 (1,2%)	1,02 (0,21; 4,99) p = 0,9843	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9843
Reakcja anafilaktyczna/nadwrażliwości w stopniu ≥ 3	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania	54/248 (21,8%)	39/252 (15,5%)	1,41 (0,97; 2,04) p = 0,0726	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,0697
Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania, w stopniu ≥ 3	0/248 (0,0%)	3/252 (1,2%)	0,15 (0,01; 2,80) p = 0,2010	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1305
Ciężka wysypka/reakcja skórna	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Ciężka wysypka/reakcja skórna w stopniu ≥ 3	0	0	–	–
Biegunka	153/248 (61,7%)	149/252 (59,1%)	1,04 (0,91; 1,20) p = 0,5575	0,03 (-0,06; 0,11) p = 0,5572
Biegunka w stopniu ≥ 3	16/248 (6,5%)	13/252 (5,2%)	1,25 (0,61; 2,55) p = 0,5373	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5365
Śródmiąższowa choroba płuc	5/248 (2,0%)	3/252 (1,2%)	1,69 (0,41; 7,01) p = 0,4673	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4626
Śródmiąższowa choroba płuc w stopniu ≥ 3	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	1,02 (0,02; 51,01) p = 0,9936	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Neutropenia/gorączka neutropeniczna	123/248 (49,6%)	142/252 (56,3%)	0,88 (0,75; 1,04) p = 0,1318	-0,07 (-0,15; 0,02) p = 0,1295
Neutropenia/gorączka neutropeniczna w stopniu ≥ 3	82/248 (33,1%)	92/252 (36,5%)	0,91 (0,71; 1,15) p = 0,4196	-0,03 (-0,12; 0,05) p = 0,4186
Ciężkie zapalenie błony śluzowej	3/248 (1,2%)	3/252 (1,2%)	1,02 (0,21; 4,99) p = 0,9843	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9843
Ciężkie zapalenie błony śluzowej w stopniu ≥ 3	2/248 (0,8%)	3/252 (1,2%)	0,68 (0,11; 4,02) p = 0,6681	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6656

Ocena skuteczności praktycznej

W publikacji Harding 2024 nie odnotowano żadnych działań niepożądanych związanych z podaniem PERT/TRAS SC.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono informacji dodatkowych.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Nie odnaleziono informacji o dodatkowych lub nowych sygnałach bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Phesgo.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Phesgo przedstawił wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych FeDeriCa oraz PHranceSCa w populacji pacjentów z rozpoznaniem wczesnego (nieprzerzutowego), HER2-dodatniego raka piersi oraz wyniki dwóch badań obserwacyjnych Harding 2024 oraz PHASTER w populacji pacjentów z wczesnym oraz zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi.

Zgodnie z wynikami badań randomizowanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PERT/TRAS SC względem PERT IV + TRAS IV w zakresie parametrów farmakokinetycznych, częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym oraz częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantowe. Wyniki długoterminowe dla mediany obserwacji powyżej 51 miesięcy również wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie iDFS, EFS, DRFI oraz OS.

W zakresie wpływu na jakość życia nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w przypadku kwestionariusza HRQoL, natomiast wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść PERT/TRAS SC w zakresie jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza TASQ. Należy mieć jednak na uwadze, że nie można określić czy odnotowane różnice są istotne klinicznie, ponieważ kwestionariusz TASQ nie został poddany walidacji.

W odniesieniu do preferencji pacjentów w badaniu PHranceSCa wykazano, że większość pacjentek (85,0%) preferowała postać podskórną względem dożylną (13,8%). Preferowanie postaci podskórnej nad dożylną potwierdza badanie obserwacyjne PHASTER, w którym odnotowano silną preferencję pacjentek wobec postaci podskórnej – średnia ocena wyniosła 4,6 pkt. (na maksymalnie 5 punktów). Ponadto, w badaniach obserwacyjnych odnotowano korzyści postaci podskórnej względem dożylną w zakresie wykorzystania zasobów w leczeniu szpitalnym (m.in. skrócenie czasu przeznaczonego na podanie leku, przygotowanie stanowiska) oraz kosztów pośrednich ocenionych w badaniu PHASTER w oparciu o średni czas pobytu w szpitalu oraz czas dojazdu do ośrodka (oszczędności 9510 € rocznie w przeliczeniu na „przeciętny” ośrodek).

W zakresie bezpieczeństwa wyniki długoterminowe wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AEs ogółem, poważnych lub ciężkich. Profile bezpieczeństwa są zbliżone.

Wśród ograniczeń należy wskazać brak badań randomizowanych, które w pełni odpowiadałyby ocenianej populacji, a także założonemu komparatorowi. Mianowicie, nie odnaleziono badań, u chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi oraz badań w których bezpośrednio porównano ocenianą interwencję z terapią pertuzumabem podawanym dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym podskórną (PERT IV + TRAS SC). Należy jednak zaznaczyć, że oceniane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym. Z uwagi na fakt, że substancje czynne w preparacie Phesgo do podawania podskórnego są takie same jak substancje czynne w preparatach dożylnych nie było konieczne przeprowadzanie badań klinicznych w populacji chorych z rakiem przerzutowym (podejście *pharmacokinetic bridging*). Powyższe potwierdza ekspert ankietowany przez Agencję. W opinii KW dr Joanny Streb z uwagi na wykazaną w badaniu FeDeriCa, porównywalność (non-inferiority) farmakokinetyki pertuzumabu i trastuzumabu podawanego w postaci wstrzyknięć produktu Phesgo do pertuzumabu i trastuzumabu stosowanych w formie wlewów dożylnych, wyniki badań uzyskanych w populacji chorych na raka wczesnego, można ekstrapolować także na populację pacjentek z chorobą uogólnioną (rak piersi HER2-dodatni z przerzutami lub nieoperacyjny miejscowo zaawansowany).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania pertuzumabu i trastuzumabu w stałych dawkach 1200 mg/600 mg oraz 600 mg/600 mg (FDC, ang. fixed-dose combination), w postaci do wstrzyknięć podskórnych (SC, ang. subcutaneous) w porównaniu z aktualnym sposobem stosowania w/w substancji leczniczych w postaci produktów jednoskładnikowych, w ramach programu lekowego B.9 FM „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”:

- 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.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów. Dodatkowo, przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji dla subpopulacji z rakiem zaawansowanym.

Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą w analizie jest:

- produkt leczniczy Phesgo
 - w dawce nasycającej: 1200 mg pertuzumabu oraz 600 mg trastuzumabu we wstrzyknięciu podskórnym,
 - w dawce podtrzymującej: 600 mg pertuzumabu oraz 600 mg trastuzumabu we wstrzyknięciu podskórnym.
- stosowanie farmakoterapii obejmującej pertuzumab i trastuzumab, podawane w formie odrębnych preparatów:
 - pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania podskórnego,
 - pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania dożylnego.

Populacja docelowa

Zgodnie z AE Wnioskodawcy, są to 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.

Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na minimalny udział pacjentów w kosztach w porównaniu z wydatkami płatnika publicznego, wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego uznano za tożsame z perspektywą płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont czasowy:

- 20-letni, tożsamy z dożywotnim dla populacji we wskazaniu leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi⁷ (CMA, CCA),
- odpowiadający czasu trwania leczenia neoadiuwantowego (4 cykle 3-tyg.) dla populacji z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi (CMA).

Dyskontowanie

W modelu uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5%, w zakresie populacji z zaawansowanym rakiem piersi.

Dla populacji stosującej leczenie neoadiuwantowe wczesnego (nieprzerzutowego) rak piersi, ze względu na horyzont analizy nieprzekraczający 1 roku, nie zastosowano dyskontowania.

Ze względu na zastosowanie analizy minimalizacji kosztów oraz kosztów-konsekwencji, parametr dyskontowania efektów zdrowotnych nie był brany pod uwagę.

Model

Ze względu na brak różnic w efektywności klinicznej ocenianych metod leczenia, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, oraz w ramach uzupełnienia analizy ekonomicznej, analizę kosztów-konsekwencji dla wybranych subpopulacji i metod podawania leków jednoskładnikowych. W analizie uwzględniono cykl trwający 3 tygodnie, tj. 21 dni, zgodnie ze schematem stosowania terapii PERT+TRAS+CTH, w obydwu analizowanych wskazaniach.

Wyniki analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości przedstawiono odrębnie dla każdej z wnioskowanych subpopulacji, oddzielne dla porównania z PERT IV+TRAS SC oraz dla porównania z PERT IV+TRAS IV. Ponadto, zaprezentowano zbiorcze wyniki CMA w łącznej populacji wnioskowanej obejmującej oba wskazania oraz uśredniony koszt stosowania komparatora.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu, jak również założenia analizy wrażliwości, zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 3.6, 3.7 oraz 4.0 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

Ze względu na zastosowaną metodykę analizy ekonomicznej, tj. analizę minimalizacji kosztów, nie uwzględniono różnicy w efektywności klinicznej porównywanych ze sobą metod leczenia.

W ramach analizy kosztów-konsekwencji, przeprowadzonej dla subpopulacji populacji chorych z zaawansowanym rakiem piersi, uwzględniono:

- Lata życia skorygowane o jakość [QALY]

⁷ Czas trwania leczenia przerzutowego raka piersi, zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego, powinien trwać do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym. Ze względu na brak badań o adekwatnym okresie obserwacji, w AE wnioskodawcy oparto się o modelowanie rozkładu czasu leczenia pertuzumabem i trastuzumabem w oparciu o dane z RCT CLEOPATRA (Baselga 2012).

- Lata życia [LY]
- Czas wolny od progresji choroby [lata]

Dane wejściowe zostały zaczerpnięte z modelu ekonomicznego dla populacji chorych z zaawansowanym rakiem piersi stosującej lek Perjeta (schemat: pertuzumab i.v. + trastuzumab i.v. + docetaksel). Model był oceniany przez AOTMiT w ramach zlecenia MZ 147/2015 ZLC.

Tabela 17. Średni efekt (zakres) z analizy ekonomicznej dla leku Perjeta stosowanego w populacji chorych z zaawansowanym rakiem piersi w ramach CCA

Efekt kliniczny	Phesgo (PERT+TRAS SC)	PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV	Źródło
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	4,045 (3,522 – 4,892)	4,045 (3,522 – 4,892)	4,045 (3,522 – 4,892)	Średni efekt (zakres) z analizy ekonomicznej dla leku Perjeta stosowanego w populacji chorych z zaawansowanym rakiem piersi (147/2015 ZLC)
Lata życia [LY]	5,793 (4,952 – 7,040)	5,793 (4,952 – 7,040)	5,793 (4,952 – 7,040)	
Czas wolny od progresji choroby [lata]	2,765 (2,627 – 3,173)	2,765 (2,627 – 3,173)	2,765 (2,627 – 3,173)	

Uwzględnione koszty

Szczegółowe informacje dotyczące metodyki analizy kosztów zaprezentowano w rozdziale 3.7 AE wnioskodawcy.

W modelu uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

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

W analizie nie uwzględniono kosztów wynikających z ewentualnego współpłacenia za farmakoterapię oraz kosztów pośrednich.

Pominięto analizę kosztów zdarzeń niepożądanych, gdyż zgodnie z wynikami AKL Wnioskodawcy częstość i nasilenie AEs były porównywalne dla ocenianych sposobów leczenia. Założono, że produkt leczniczy Phesgo będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1147.0, Pertuzumab”. Przyjęto, że podstawę limitu będzie wyznaczać cena hurtowa brutto leku Perjeta.

Tabela 18. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Phesgo oraz symulacja grupy limitowej

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

W analizie uwzględniono stosowanie dawki 1200 mg / 600 mg pertuzumabu/trastuzumabu jako dawki wysycającej, oraz dawki 600 mg / 600 mg pertuzumabu/trastuzumabu stosowanej w dalszych cyklach leczenia.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka

Proponowany mechanizm dzielenia ryzyka został opisany w rozdziale 2.5 AE wnioskodawcy oraz w rozdziale 3.1.2 AWA.

Tabela 19. Koszty stosowania wnioskowanego leku z uwzględnieniem proponowanego RSS

Wskazanie	Cykl leczenia	Cena jednostkowa [PLN / opakowanie 1200/600 mg]	Cena jednostkowa [PLN / opakowanie 600/600 mg]
Leczenie neoadiuwantowe wczesnego HER2-dodatniego raka piersi			
Leczenie zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi			

Ceny jednostkowe komparatorów, zostały oszacowane w oparciu
Jednocześnie, zgodnie z AE Wnioskodawcy,

Tabela 20. Ceny jednostkowe pertuzumabu IV (Perjeta 420 mg) oraz trastuzumabu SC (Herceptin 600 mg)

Skojarzenie	Wskazanie	Cykl leczenia	Cena jednostkowa [PLN/ opakowanie 420 mg]	Źródło
Pertuzumab IV (Perjeta 420 mg) stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem (SC lub IV).	Leczenie neoadiuwantowe wczesnego HER2-dodatniego raka piersi			
	Leczenie zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi			
Trastuzumab SC (Herceptin 600 mg) stosowany w skojarzeniu z pertuzumabem	Leczenie neoadiuwantowe wczesnego HER2-dodatniego raka piersi			
	Leczenie zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi			

*

Ceny efektywne pozostałych leków, w tym trastuzumabu dożylnego (TRAS IV) oraz preparatów stosowanych w chemioterapii, oszacowano w oparciu o najnowsze dane za rok 2025, opublikowanych w komunikacie DGL dotyczącym 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 21. Zestawienie kosztów jednego cyklu terapii neoadiuwantowej eBC oraz leczenia mBC

Leczenie	Kategoria kosztu	Cykl leczenia	Koszt / cykl [PLN]
Neoadiuwantowe eBC	Phesgo	Cykl 1	z uwzględnieniem RSS: bez uwzględnienia RSS:
		Cykle 2+	z uwzględnieniem RSS: bez uwzględnienia RSS:
	Pertuzumab	Cykl 1	
		Cykle 2+	

Leczenie	Kategoria kosztu	Cykl leczenia	Koszt / cykl [PLN]
	Trastuzumab SC	Każdy	
	Trastuzumab IV	Cykl 1	1 225,15
		Cykle 2+	918,87
	CTH	Łącznie	1 747,72 (koszt jednorazowy)
	Podanie leków w programie	Każdy	861,49
	Diagnostyka w programie	Łącznie	5 682,76 (koszt jednorazowy)
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
		Cykle 2+	890,26
	CTH	Każdy (1-6)	140,53
	Podanie leków w programie	Każdy	861,49
	Diagnostyka w programie	Każdy	333,08

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

CMA

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej – CMA z perspektywy płatnika publicznego, wyniki dla łącznej populacji docelowej oraz łącznego kosztu komparatora

Populacja docelowa	Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
		Phesgo	PERT IV+TRAS SC/IV	Phesgo	PERT IV+TRAS SC/IV
Łączna populacja docelowa, tj. objęta leczeniem neoadiuwantowym oraz leczeniem zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi	Koszt leczenia [PLN]				
	Koszt inkrementalny [PLN]				

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej – CMA z perspektywy płatnika publicznego, wyniki dla porównania ze schematem PERT IV+TRAS IV

Populacja	Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
		Phesgo	PERT IV +TRAS IV	Phesgo	PERT IV +TRAS IV
Leczenie neoadiuwantowe eBC	Koszt leczenia [PLN]				
	Koszt inkrementalny [PLN]				
Leczenie pierwszej linii mBC	Koszt leczenia [PLN]				
	Koszt inkrementalny [PLN]				

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej – CMA z perspektywy płatnika publicznego, wyniki dla porównania ze schematem PERT IV+TRAS SC

Populacja	Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
		Phesgo	PERT IV +TRAS SC	Phesgo	PERT IV +TRAS SC
Leczenie neoadiuwantowe eBC	Koszt leczenia [PLN]				
	Koszt inkrementalny [PLN]				
Leczenie pierwszej linii mBC	Koszt leczenia [PLN]				
	Koszt inkrementalny [PLN]				

CCA – analiza dodatkowa

W zakresie CCA uwzględniono lata życia skorygowane o jakość, wyrażone w QALY oraz lata życia oraz czas wolny od progresji (obydwa ostatnie parametry wyrażone w latach). Przyjęto taki sam wynik kliniczny dla każdego z ocenianych schematów leczenia (Phesgo, czyli PERT+TRAS S.C. vs PERT IV+TRAS S.C. vs PERT IV+TRAS IV). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej – CCA z perspektywy płatnika publicznego, subpopulacja chorych z zaawansowanym rakiem piersi

Parametr	Phesgo		PERT IV+TRAS SC	PERT IV+TRAS IV
	z RSS	bez RSS		
Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych (modelowanie)				
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	4,045 (3,522 – 4,892)*		4,045 (3,522 – 4,892)*	4,045 (3,522 – 4,892)*
Lata życia [LY]	5,793 (4,952 – 7,040)*		5,793 (4,952 – 7,040)*	5,793 (4,952 – 7,040)*
Zestawienie współczynników CUR/CER				
CUR (PLN/QALY)				
CER (PLN/LY)				

* przyjęto wielkość modelowanego efektu zdrowotnego dla schematu pertuzumab i.v. + trastuzumab i.v. + docetaksel na takim samym poziomie dla wszystkich porównywanych interwencji, gdyż nie jest możliwe wykazanie różnic klinicznych pomiędzy nimi.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem dowodów dla wyższości produktu leczniczego Phesgo nad refundowanymi komparatorami, w ramach randomizowanych badań klinicznych, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Zgodnie wynikami oszacowań wnioskodawcy (szczegóły: AE wnioskodawcy), najniższy koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego spośród analizowanych komparatorów, uzyskał schemat terapii . Wnioskodawca oszacował cenę progową dla każdego z analizowanym wskazań. Dodatkowo, oszacował cenę

progową dla populacji obejmującej wszystkich potencjalnych świadczeniobiorców, [REDACTED]

Tabela 26. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Phesgo

Parametr	Leczenie neoadiuwantowe eBC		Leczenie pierwszej linii mBC		Łączna populacja (oba wskazania)	
	Wariant bez RSS [PLN]	Wariant z RSS [PLN]	Wariant bez RSS [PLN]	Wariant z RSS [PLN]	Wariant bez RSS [PLN]	Wariant z RSS [PLN]
Progowa CZN Phesgo 1200/600 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa CZN Phesgo 600/600 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową, nie przeprowadzono analizy probabilistycznej (szczegóły: AE Wnioskodawcy rozdz. 7 oraz 4.2). Dla subpopulacji świadczeniobiorców stosujących leczenie neoadiuwantowe eBC, testowano wpływ 4 wariantów determinujących koszty leczenia, przyjmując ich maksymalny bądź minimalny zakres wartości. W przypadku leczenia pierwszej linii mBC, testowano wpływ 7 wariantów determinujących koszty leczenia, m.in. przyjmując ich maksymalny/minimalny zakres wartości, brak dyskontowania kosztów leczenia, alternatywny horyzont czasowy analizy.

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości, wskazuje na brak zmiany wnioskowania dla każdej z subpopulacji oraz populacji ogółem [REDACTED]

Dla poszczególnych subpopulacji wyniki przedstawiają się następująco:

Leczenie neoadiuwantowe eBC

- Phesgo vs PERT IV+TRAS SC

- Phesgo vs PERT IV+TRAS IV

Leczenie pierwszej linii mBC

- Phesgo vs PERT IV+TRAS SC

- Phesgo vs PERT IV+TRAS IV

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przeprowadzono CMA oraz CCA, co wynika z analizy klinicznej.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W przypadku terapii neoadiuwantowej, horyzont ograniczony liczbą stosowanych cykli leczenia. W przypadku terapii zaawansowanego raka piersi, przyjęto horyzont dożywotni (20-letni).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Ze względu technikę analityczną tj. CMA nie uwzględniono efektów klinicznych.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Ze względu technikę analityczną tj. CMA nie uwzględniono efektów klinicznych.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	Ze względu technikę analityczną tj. CMA nie uwzględniono efektów klinicznych.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy zostały przedstawione w rozdziale 10 AE, zwrócono w nich uwagę na m.in: brak dostępu do precyzyjnych danych dotyczących średniego czasu leczenia pertuzumabem w ramach ocenianego programu lekowego. W związku z tym, w analizie podstawowej rozkład czasu leczenia dla porównywanych interwencji oparto na wynikach badań klinicznych FeDeriCa i CLEOPATRA. Zmiana założeń dotyczących liczby cykli oraz horyzontu czasowego nie miała wpływu na końcowe wnioski analizy.

Udziały populacji eBC do mBC przyjęte do oszacowania wyniku zbiorczego zostały oparte na prognozowanej liczbie pacjentek rozpoczynających terapię pertuzumabem w programie lekowym w analizowanym horyzoncie czasowym. Jak każda prognoza, założenia te są obarczone niepewnością. Należy podkreślić, że nie wpływa to na wyniki przedstawione osobno dla czterech wyróżnionych porównań (eBC/mBC oraz TRAS IV/TRAS S.C.).

W ocenie analityków Agencji struktura analizy ekonomicznej odpowiada ocenianemu problemowi decyzyjnemu, ponadto zarówno założenia jak i struktura modelu zostały zwalidowane.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy zostały przedstawione w rozdziale 10 AE. Główne ograniczenia wynikają z braku dostępu do danych z realnej praktyki klinicznej dotyczących czasu terapii pertuzumabem oraz przyszłego zużycia leków.

W zakresie kosztów komparatorów w wariancie z RSS wnioskodawca uwzględnił najlepsze możliwe dostępne dane, odpowiadające kosztom rzeczywistym ponoszonym przez płatnika publicznego.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, iż w ramach walidacji wewnętrznej, poprzez:

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

Ponadto, przeprowadzona analiza wrażliwości umożliwiła sprawdzenie poprawnego funkcjonowania modelu po wprowadzeniu skrajnych wartości danego parametru.

Walidacja zewnętrzna

Zgodnie z opinią Autorów AE Wnioskodawcy, „ze względu na charakter niniejszej analizy (minimalizacja kosztów leczenia wczesnego lub rozsialego HER2-dodatniego raka piersi), przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było zasadne.”

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Zidentyfikowano 3 prace: Figallo 2024, Munzone 2023, Sussell 2022, zaś ich omówienie zawarte jest w rozdziale 12.2.2 AE Wnioskodawcy. Zarówno założenia jak i wnioski płynące z odnalezionych analiz były spójne z prezentowanymi w AE wnioskodawcy.

Komentarz Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej. Nie odnotowano istotnych ograniczeń analizy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie potencjalnych wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z refundacją leku Phesgo (pertuzumab/trastuzumab FDC do wstrzykiwań podskórnych) w terapii neoadiuwantowej HER2-dodatniego, wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy oraz w leczeniu pierwszej linii HER2-dodatniego raka piersi uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, w ramach programu lekowego „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Analiza stanowi aktualizację poprzedniej oceny AOTMiT (zlecenie MZ 68/2023), uwzględniając zmiany w warunkach finansowania Phesgo.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Uwzględniono 4-letni horyzont czasowy.

Populacja

Pacjentki z HER2-dodatnim rakiem piersi, spełniające warunki włączenia terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem w dwóch populacjach:

- we wczesnym stadium (leczenie neoadiuwantowe) oraz
- z zaawansowanym rakiem piersi (w pierwszej linii leczenia, w skojarzeniu z docetakselem)

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. W scenariuszu nowym założono, że produkt leczniczy Phesgo będzie dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej „1147.0, Pertuzumab”. W scenariuszu istniejących oceniany produkt nie jest refundowany.

Uwzględniono wpływ objęcia refundacją produktów biopodobnych zawierających pertuzumab na koszty refundacji, zakładając, że objęcie refundacją produktów biopodobnych w Polsce nastąpi nie wcześniej jak od początku 2028 roku.

Szczegółowe informacje na temat proponowanego RSS zawarte są w rozdziale 6 oraz 9 AWB Wnioskodawcy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja oraz udziały w rynku

Autorzy AWB oszacowali liczebność populacji docelowej na podstawie danych będących w posiadaniu Wnioskodawcy w zakresie refundacji leków Perjeta i Herceptin c.s. Dodatkowo, posłużyli się danymi i wynikami obliczeń wynikających z wcześniejszych procesów oceny technologii medycznych dla wnioskowanego produktu leczniczego.

Należy odnotować, wnioskowana populacja jest zbliżona z populacją obecnie stosującą substancje lecznicze pertuzumab oraz trastuzumab w ramach wnioskowanego programu lekowego, zaś zgodnie z AWB,

Uzupełniając przeanalizowano dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentek leczonych pertuzumabem w programie leczenia raka piersi oraz wyniki analiz wykonanych dla tego leku w ramach oceny wniosków refundacyjnych. Dotyczyły one odpowiednio leczenia HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową (BIA Perjeta 2015) oraz leczenia HER2-dodatniego raka piersi miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (BIA Perjeta 2017). Obie analizy zostały zweryfikowane przez AOTMiT podczas oceny dokumentacji do wniosku refundacyjnego produktu Perjeta (OT.4351.27.2017, OT-4351-51/2015). Ponadto, w celu aktualizacji danych, wykorzystano polskie statystyki NFZ i Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczące zachorowalności na raka piersi, raporty sprawozdawcze NFZ oraz opublikowane badania epidemiologiczne i kliniczne zidentyfikowane podczas przeglądu literatury.

Uwzględniając, że w przypadku populacji z zaawansowanym rakiem piersi, wnioskowane kryteria w zakresie stanu sprawności ograniczono do chorych z ECOG 0-1, oszacowano liczbę nowych pacjentek diagnozowanych z w/w rozpoznaniem, kwalifikujących się do programu lekowego w skali roku.

Kolejno, uwzględniono możliwość zmiany terapii przez część świadczeniobiorców aktualnie leczonych w ramach programu lekowego z wykorzystaniem osobnych produktów leczniczych pertuzumabu i trastuzumabu na produkt jednoskładnikowy. W oszacowaniach wzięto pod uwagę przeciętny czas terapii każdego z analizowanych wskazań oraz odnotowane różnice w kryteriach wdrożenia terapii produktu leczniczego Phesgo względem terapii z zastosowaniem leków jednoskładnikowych.

Aktualne udziały schematów PERT IV+TRAS SC oraz PERT IV+TRAS IV w leczeniu pertuzumabem oszacowano na podstawie danych zawartych w AWA zrealizowanych ramach poprzedniej oceny leku Phesgo (Zlecenie MZ 68/2023). Informacje te obejmują łącznie obie populacje pacjentek – z wczesnym rakiem piersi (eBC) oraz z przerzutowym rakiem piersi (mBC).

Dokonano również analizy danych będących w posiadaniu wnioskodawcy

, jak również nieopublikowanych wyników badania rynku HERPER. Alternatywne założenia liczebności populacji stosującej wnioskowaną terapię testowano w ramach analizy wrażliwości.

Oszacowania zaprezentowano dla każdego ze wskazań osobno, z uwzględnieniem nowozdiagnozowanych świadczeniobiorców rozpoczynających leczenie, jak i świadczeniobiorców którzy już stosują trastuzumab i pertuzumab w postaci produktów jednoskładnikowych i może mieć miejsce zamiana terapii na dwuskładnikowy produkt leczniczy Phesgo.

Tabela 28. Udziały terapii – scenariusz istniejący oraz nowy

Leczenie	Scenariusz istniejący				Scenariusz nowy			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Leczenie neoadiuwantowe eBC								
Nowe pacjentki								
Phesgo	0%	0%	0%	0%				
PERT IV+TRAS SC								
PERT IV+TRAS IV								
Leczenie neoadiuwantowe eBC								
Populacja zastana w momencie wprowadzenia Phesgo do programu lekowego								
Phesgo	0%	0%	0%	0%				
PERT IV+TRAS S.C.								
PERT IV+TRAS IV								
Leczenie 1. linii mBC								
Nowe pacjentki								
Phesgo	0%	0%	0%	0%				
PERT IV+TRAS SC								

Leczenie	Scenariusz istniejący				Scenariusz nowy			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
PERT IV+TRAS IV								
Leczenie 1. linii mBC Populacja zastana pacjentek leczonych PERT+TRAS w momencie wprowadzenia Phesgo do programu								
Phesgo	0%	0%	0%	0%				
PERT IV+TRAS SC								
PERT IV+TRAS IV								

Tabela 29. Liczebność populacji – scenariusz aktualny i nowy

Leczenie	Scenariusz istniejący				Scenariusz nowy			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Leczenie neoadiuwantowe eBC Nowe pacjentki								
Phesgo								
PERT IV+TRAS SC								
PERT IV+TRAS IV								
Razem								
Leczenie neoadiuwantowe eBC Populacja zastana w momencie wprowadzenia Phesgo do programu lekowego – liczba pacjentek kontynuujących leczenie								
Phesgo								
PERT IV+TRAS S.C.								
PERT IV+TRAS IV								
Razem								
Leczenie 1. linii mBC Nowe pacjentki								
Phesgo								
PERT IV+TRAS SC								
PERT IV+TRAS IV								
Razem								
Leczenie 1. linii mBC Populacja zastana pacjentek leczonych PERT+TRAS w momencie wprowadzenia Phesgo do programu – liczba pacjentek kontynuujących leczenie								
Phesgo								
PERT IV+TRAS SC								
PERT IV+TRAS IV								
Razem								

Dawkowanie

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dawkowanie leków zgodne z opisem programu lekowego oraz Charakterystykami produktów leczniczych, spójnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną. Szczegółowe informacje zawarte są w Rozdziale 11 AWB wnioskodawcy.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych (szczegóły: AWB wnioskodawcy rozdz. 11 oraz AE załącznik 19.2):

- koszty leków (produkt leczniczy Phesgo (pertuzumab/trastuzumab FDC), PERT IV, TRAS IV, TRAS SC, substancje czynne stosowane w chemioterapii),
- koszty podania / przepisania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

W oparciu o wyniki analizy klinicznej przyjęto założenie o braku różnicy kosztów zdarzeń niepożądanych pomiędzy porównywanymi sposobami leczenia. Przyjęto też założenie, że poza kosztami podania leku (co wynika z możliwości podania Phesgo w trybie ambulatoryjnym – istotna różnica względem schematu PERT IV+TRAS IV) koszty nielekowe nie będą stanowić kosztów różniących pomiędzy terapiami.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*				
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym				

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost wydatków w wariantcie bez RSS o:

- 40,55 mln PLN, 101,97 mln PLN, 183,55 mln PLN oraz 337,07 mln PLN odpowiednio w I, II, III oraz IV roku obowiązywania decyzji refundacyjnej.

Wyniki analizy z perspektywy NFZ wskazują na spadek wydatków w wariantcie z RSS o:

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący								
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe [mln PLN]								
Koszty sumaryczne [mln PLN]								
Scenariusz nowy								
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]								

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Koszty pozostałe [mln PLN]								
Koszty sumaryczne [mln PLN]								
Koszty inkrementalne								
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]								
Koszty pozostałe [mln PLN]								
Koszty sumaryczne [mln PLN]	40,55	101,97	183,55	337,07				

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Celem uwzględnienia długoterminowych konsekwencji objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego, zobrazowania konsekwencji realizacji zaproponowanego RSS oraz z uwzględnieniem potencjału generyzacji pertuzumabu, wnioskodawca przyjął horyzont 4-letni, wybiegający poza okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości obejmującą łącznie 21 wariantów, dla 12 parametrów wejściowych modelu.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Główne ograniczenia według wnioskodawcy (szczegóły: rozdz. 17 AWB wnioskodawcy):

- Pewnym ograniczeniem analizy jest oszacowanie tempa penetracji rynkowej przez produkt leczniczy Phesgo oraz jego udział docelowy. Jest to istotny parametr analizy, którego oszacowanie a priori (przed faktyczną refundacją leku) jest bardzo trudne, ze względu na wiele czynników, które mogą mieć wpływ na udział rynkowy danego leku. Celem ograniczenia wpływu niepewności związanej z tempem przejmowania udziałów przez Phesgo po wprowadzeniu jego refundacji w scenariuszu nowym, analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech równoległych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, różniących się prognozą liczby pacjentek leczonych Phesgo we wnioskowanym programie. Niemniej jednak w analizie starano się zachować spójność oszacowań populacji chorych na raka piersi z wykonanymi wcześniej oszacowaniami na potrzeby wniosków refundacyjnych dla leku Perjeta. Dzięki temu założenia dotyczące przewidywanych zmian sprzedaży produktów Perjeta i Herceptin spowodowanych wprowadzeniem refundacji leku Phesgo powinny być bardziej czytelne i łatwiejsze w interpretacji, mając na uwadze wysoki poziom złożoności oceny liczebności populacji chorych na rak piersi w Polsce (szeroki zakres wskazań, dostępnych terapii oraz różne tryby ich finansowania).
- 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, CLEOPATRA). Zmiana założeń dotyczących liczby cykli leczenia przedoperacyjnego nie prowadziła jednak do zmiany wnioskowania z analizy.
- W analizie uwzględniono wpływ na wydatki płatnika prawdopodobnego objęcia refundacją biopodobnych preparatów pertuzumabu. Wiąże się z koniecznością przyjęcia założeń, po pierwsze, co do daty objęcia refundacją pierwszego takiego produktu, a po drugie, wielkości erozji cenowej pertuzumabu poczynawszy od tego momentu. W wariantcie podstawowym analizy przyjęto, że pierwszy refundowany preparat biopodobny pertuzumabu pojawi się na Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z początkiem stycznia 2028 roku, ale w analizie wrażliwości testowano warianty, gdy ten moment wystąpił +/-12 miesięcy, tj. od początku 2027 lub 2029 roku. Wysokość średniej ceny pertuzumabu w pierwszym i w drugim roku finansowanie leków Bx PERT IV analizowano w oparciu o historyczne dane dla innych leków, dla których wprowadzono refundację preparatów biopodobnych. Ze względu na zakres wskazań, wydaje się, że najbardziej odpowiednim wzorcem erozji cenowej dla pertuzumabu jest TRAS IV, w przypadku którego obserwowano obniżenie średniej ceny efektywnej o ok. [redacted] odpowiednio, w pierwszym i w drugim roku od rozpoczęcia refundacji jego form biopodobnych. Ponieważ wysokość erozji ceny pertuzumabu zależy będzie od wielu czynników, w analizie wrażliwości przeanalizowano alternatywne wzorce cenowe, obserwowane w przypadku rytuksymabu oraz sorafenibu. Niemniej jednak, w żadnym z wariantów nie zaobserwowano zmiany wnioskowania, a zmiany wyników nie były znaczące. Wynika to przede wszystkim z zaproponowanych warunków refundacji Phesgo, w raz z dodatkowymi mechanizmami dzielenia ryzyka, które zabezpieczają budżet płatnika publicznego przed nieprzewidywanym wzrostem wypadku w przypadku objęcia tego leku refundacją w ramach programu lekowego B.9.FM.

Nie odnotowano istotnych ograniczeń w poszczególnych krokach oszacowań, uwzględniono najlepsze dostępne dane. Wpływ parametrów mogących w największym stopniu wpłynąć na oszacowania testowano w ramach analizy wrażliwości – nie odnotowano zmiany wniosków. [redacted]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił wyniki AWB w scenariuszu maksymalnym, minimalnym oraz jednokierunkową analizę wrażliwości. Dokładne wyniki są zaprezentowane w rozdziałach 15.1, 15.2 oraz 15.3 AWB wnioskodawcy.

W wariantcie minimalnym założono niższy od przyjętego w wariantcie podstawowym docelowy udział Phesgo tj. [redacted] przy założeniu jednakowego jak w wariantcie podstawowym tempa osiągania docelowego udziału.

W wariantcie maksymalnym założono z kolei, że docelowy udział produktu Phesgo [redacted] zostanie osiągnięty już w trzecim roku refundacji wnioskowanej technologii i utrzyma się w kolejnych latach. Udział pierwszo- i drugoroczny wyznaczono przy założeniu takiego samego względnego wzrostu w drugim roku jak w wariantcie podstawowym.

Wyniki scenariusza minimalnego oraz maksymalnego, w wariancie z RSS zawarte są w poniższej tabeli.

Tabela 33. Wariant minimalny oraz maksymalny oszacowań

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Minimalny [mln PLN]				
Maksymalny [mln PLN]				

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wyników i wniosków płynących z analizy podstawowej w wariancie z RSS oraz bez RSS. Zakres wydatków inkrementalnych w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS wyniósł (w nawiasach przedstawiono zmianę procentową względem wariantu podstawowego):

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost wydatków w wariancie bez RSS o:

- 40,55 mln PLN, 101,97 mln PLN, 183,55 mln PLN oraz 337,07 mln PLN odpowiednio w I, II, III oraz IV roku obowiązywania decyzji refundacyjnej.

Wyniki analizy z perspektywy NFZ wskazują na spadek wydatków w wariancie z RSS o:

Niezależnie od implementacji RSS, wnioskodawca wykazuje spadek kosztów podania leków.

Wraz ze spadkiem kosztów, wynikającym z możliwości podawania leku w ramach poradni ambulatoryjnej, w miejsce hospitalizacji jednodniowej, może mieć miejsce uwolnienie zasobów kadrowych oraz infrastruktury świadczeniodawcy, na co wskazują badania obserwacyjne.



7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspertka kliniczna, dr n. med. Joanna Streb, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej nie zgłosiła uwag do proponowanego programu lekowego.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Phesgo (pertuzumab/trastuzumab), we wskazaniu rak piersi z przerzutami, rak piersi we wczesnym stadium – leczenie neoadjuwantowe przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 11.07.2025 r. oraz 14.07.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Phesgo, pertuzumab, trastuzumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, w tym 2 warunkowo (HAS 2021, SMC 2021, ZIN 2021) i 2 rekomendacje negatywne (HAS 2021, NCPE 2021). Odnaleziono również niemieckie rekomendacje G-BA z 2021 r. wskazujące na brak udowodnionej dodatkowej korzyści produktu leczniczego Phesgo względem komparatorów zarówno w stadium wczesnym jak i zaawansowanym HER2-dodatniego raka piersi. NICE wstrzymało ocenę, ze względu na fakt, że lek nie stanowi znaczącego rozszerzenia wskazań dla aktualnie dostępnych leków zawierających substancję czynną pertuzumab lub trastuzumab.

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo, jako warunek wskazuje się obniżenia ceny leku Phesgo do poziomu zapewniającego efektywność kosztową terapii lub neutralność kosztową. W przypadku rekomendacji negatywnych NCPE nie zalecało pełnej oceny HTA oraz refundacji po zaproponowanej cenie, jednak po poufnych negocjacjach cenowych w 2022 r. lek został objęty refundacją. W rekomendacji negatywnej HAS 2021 zwrócono uwagę na niski stosunek skuteczności do bezpieczeństwa (ang. efficacy/adverse effects ratio) produktu leczniczego Phesgo we wczesnym raku piersi, jednocześnie wskazując, że jest on tożsamy z tym dla skojarzenia Perjeta (pertuzumab) oraz Herceptin (trastuzumab).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla Phesgo (pertuzumab/trastuzumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2021a (Niemcy)	Leczenie neoadjuwantowe pacjentów z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub wczesnym stadium raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu	<u>Dodatkowa korzyść produktu leczniczego w odniesieniu do komparatorów</u> Dodatkowa korzyść nie została udowodniona. • Ocenę dotyczącą korzyści ze stosowania nowego produktu leczniczego Phesgo w skojarzeniu z chemioterapią oparto na wcześniejszej ocenie G-BA w odniesieniu do finansowania terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem w leczeniu neoadjuwantowym, w której analizowano wyniki badania NeoSphere. • W całościowej analizie wyników z badania NeoSphere dotyczących śmiertelności, wpływu na przebieg choroby, w tym odsetka nawrotów i zdarzeń niepożądanych nie wykazano żadnych solidnych, statystycznie istotnych różnic między grupami leczenia, dlatego G-BA nie stwierdziła dodatkowej (ani zmniejszonej) korzyści z zastosowania pertuzumabu z trastuzumabem w neoadjuwantowym leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy, w porównaniu do właściwego komparatora (tj. trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zawierającą taksan oraz – jeśli jest to wskazane – antracyklinę). Wobec tego wg G-BA nie dowiedziono dodatkowej korzyści z terapii Phesgo stosowanej w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu do przyjętego komparatora.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2021b (Niemcy)	Pacjenci z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami lub miejscowo nawrotowym, nieoperacyjnym rakiem piersi, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej	<u>Dodatkowa korzyść produktu leczniczego w odniesieniu do komparatorów</u> Dodatkowa korzyść nie została udowodniona. Brak dostępnych danych pozwalających na ocenę dodatkowej korzyści: - Ocenę dotyczącą korzyści ze stosowania nowego produktu leczniczego Phesgo w skojarzeniu z docetakselem oparto na przedstawionym przez wnioskodawcę badaniu CLEOPATRA, w którym ocenianą interwencją było skojarzenie pertuzumabu z trastuzumabem w formułacjach dożylnych (w skojarzeniu z docetakselem), natomiast ramię kontrolne stanowił trastuzumabu z docetakselem. - Zgodnie z postanowieniami G-BA przedłożone dowody naukowe nie odpowiada definicji problemu decyzyjnego, w którym interwencją ocenianą jest produkt złożony pertuzumabu i trastuzumabu do podawania podskórnego, natomiast komparator stanowi skojarzenie pertuzumabu i trastuzumabu (jako odrębne preparaty) i docetakselu. Zdaniem G-BA na podstawie danych opisanych powyżej nie można ocenić ogólnej dodatkowej korzyści leku Phesgo we wskazaniu terapeutycznym dotyczącym przerzutowego raka piersi, dlatego dodatkowa korzyść nie została udowodniona.
HAS 2021 (Francja)	W leczeniu neoadiuwantowym dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi i wysokim ryzykiem wznowy; W skojarzeniu z docetakselem, w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym HER2-dodatnim rakiem piersi, które nie otrzymywały wcześniej terapii anty-HER2 ani chemioterapii z powodu choroby przerzutowej	Rekomendacja pozytywna Przerzutowy rak piersi Phesgo podawany podskórnie jest alternatywą dla 2 substancji podawanych oddzielnie: Perjeta (pertuzumab) i Herceptin (trastuzumab) w pierwszej linii leczenia HER2+ przerzutowego raka piersi. <u>Korzyść terapeutyczna – Service Médical Rendu (SMR)</u> Istotna Stosunek skuteczności do działań niepożądanych produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab/trastuzumab) jest tożsamy z tym dla skojarzenia Perjeta (pertuzumab) oraz Herceptin (trastuzumab): wysoki w skojarzeniu z docetakselem. Rekomendacja negatywna Wczesny rak piersi <u>Korzyść terapeutyczna – Service Médical Rendu (SMR)</u> Niewystarczająca Stosunek skuteczności do działań niepożądanych produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab/trastuzumab) jest tożsamy z tym dla skojarzenia Perjeta (pertuzumab) oraz Herceptin (trastuzumab): niski we wczesnym raku piersi. W raporcie podkreślono, iż u pacjentek z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi jak i z przerzutami, pomimo dostępnych metod leczenia, potrzeba medyczna jest częściowo zaspokojona. W związku z tym istnieje zapotrzebowanie na leki, które poprawiają ogólne przeżycie pacjentów, jak również jakość ich życia. W raporcie zwrócono uwagę, iż wyniki dotyczące jakości życia i preferencji pacjentów związane z drogą podania preparatów zawierających pertuzumab i trastuzumab zarówno w dwóch oddzielnych preparatach jak i w jednym produkcie złożonym do podania podskórnego, pochodzące z badania PHRANCESCA mają opisowy charakter i nie można wyciągnąć z nich żadnych formalnych wniosków oraz wykazać wpływu na jakość życia pacjentów. Dodatkowo, badanie PHRANCESCA ograniczało się do analizy danych chorych na raka piersi bez przerzutów, w leczeniu adjuwantowym bez towarzyszącej chemioterapii. W związku z tym nie można zagwarantować ekstrapolacji wyników na jakąkolwiek inną sytuację kliniczną (przerzuty, neo/adjuwant w połączeniu z chemioterapią). W konsekwencji Phesgo nie zapewnia dodatkowej odpowiedzi na zidentyfikowaną częściowo zaspokojoną potrzebę medyczną.
NCPE 2021 (Irlandia)	W skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadiuwantowym dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego, z wysokim ryzykiem wznowy oraz w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy; W skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi,	Rekomendacja negatywna <u>Przeprowadzono ocenę w trybie Rapid Review</u> Pełna ocena HTA nie jest zalecana. NCPE nie rekomenduje refundacji leku Phesgo przy zaproponowanej cenie. Po poufnych negocjacjach cenowych w 2022 r. lek został objęty refundacją przez HSE w następujących wskazaniach: - W skojarzeniu z chemioterapią w neoadjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z HER2+, lokalnie zaawansowanym, zapalnym lub wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem wznowy; - w skojarzeniu z docetakselem u dorosłych pacjentów z HER2+ przerzutowym lub nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie otrzymali wcześniej anty-HER2 terapii lub chemioterapii.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia anty-HER2 ani chemioterapii z powodu choroby przerzutowej	
NICE 2021 (Anglia)	HER2+ rak piersi w skojarzeniu z chemioterapią	<u>Ocena wstrzymana</u> Nowa postać aktualnie dostępnych leków zawierających substancję czynną pertuzumab lub trastuzumab w formie produktu złożonego do podawania podskórnego nie stanowi znaczącego rozszerzenia wskazań, co uzasadniałoby podjęcie oceny HTA w procedurze Technology Appraisal assessment. W związku z powyższym rozpoczęta ocena preparatu zawierającego pertuzumab i trastuzumab została zawieszona. Dostęp do rozpatrywanej terapii jest zarządzany i rutynowo zalecany w ramach NHS England and Improvement.
SMC 2021 (Szkocja)	W skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu neoadiuwantowym dorosłych chorych na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy lub adiuwantowym leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy; W skojarzeniu z docetakselem u dorosłych chorych z HER2-dodatnim przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym rakiem piersi, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej	Rekomendacja warunkowo pozytywna Pertuzumab/trastuzumab (Phesgo) jest zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland, z ograniczeniami uprzednio nałożonymi na refundację pertuzumabu i trastuzumabu* i wyłącznie zgodnie z zatwierdzonym przez NHS Scotland programem dostępu (PAS – Patient Access Scheme) zapewniającym efektywność kosztową terapii lub w cenie katalogowej równej lub niższej. *Ograniczenia uprzednio nałożone przez SMC na refundację pertuzumabu i trastuzumabu, do których odwołano się również w rekomendacji dotyczącej Phesgo: – wczesny rak piersi – w leczeniu adiuwantowym refundacja pertuzumabu ograniczona do pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych, których uważa się za populację obciążoną wysokim ryzykiem nawrotu choroby. – przerzutowy rak piersi – wykluczenie stosowania trastuzumabu w formie dożylniej i podskórnej w połączeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu pacjentek po menopauzie z hormonowrażliwym mBC, wcześniej nieleczonych trastuzumabem.
ZIN 2021 (Królestwo Niderlandów)	W skojarzeniu z chemioterapią do przedoperacyjnego leczenia dorosłych chorych na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu nowotworu; wspomagające leczenie dorosłych chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu raka; W skojarzeniu z docetakselem u osób dorosłych z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami lub miejscowo nawrotowym, nieoperacyjnym (nieusuwalnym) rakiem piersi, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej	Rekomendacja warunkowo pozytywna Wykazano, iż zastosowanie Phesgo w leczeniu wczesnego i przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego może przynieść oszczędności w wysokości 394 tys. euro w trzecim roku po włączeniu Phesgo do podstawowej listy leków refundowanych. ZIN posiadając wiedzę na temat poufnych umów cenowych dotyczących oddzielnych preparatów pertuzumabu i trastuzumabu znajdujących się aktualnie w refundacji, dokonał oszacowań uwzględniając hipotetyczną zniżkę powyższych preparatów w wysokości 37% na pertuzumab i 50% na trastuzumab i oszacował dodatkowy koszt równy 10,9 miliona euro w trzecim roku refundacji Phesgo, natomiast wprowadzenie 37% rabatu również na Phesgo, spowoduje dodatkowy koszt w wysokości 1,2 miliona euro w trzecim roku horyzontu analizy. Mając na uwadze, że decyzja o refundacji Phesgo spowoduje duże obciążenia finansowe, zwłaszcza po obniżce cenowej oddzielnych preparatów pertuzumabu i trastuzumabu, prowadzono negocjacje cenowe z podmiotem odpowiedzialnym, w celu osiągnięcia neutralnego kosztowo włączenia Phesgo do podstawowej listy leków refundowanych.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku Phesgo (Trastuzumab + Pertuzumab), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg oraz 600 mg + 1200 mg, ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Bułgaria	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Chorwacja	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Czechy	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Dania	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Estonia	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Finlandia	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Francja	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Grecja	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Hiszpania	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Holandia	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Irlandia	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Łotwa	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Norwegia	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Portugalia	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Rumunia	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Słowacja	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Słowenia	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Szwajcaria	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Szwecja	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Węgry	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	
Włochy	Tak	pełna refundacja, bez ograniczeń	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Phesgo jest finansowany w 24 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Refundacja ze środków publicznych we wszystkich krajach jest pełna oraz bez ograniczeń.  Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Phesgo w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50).” Wnioskiem objęte są następujące prezentacje:

- Phesgo, pertuzumab/trastuzumab, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, fiol.10ml, GTIN 07613326036191;
- Phesgo, pertuzumab/trastuzumab, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, fiol. 10 ml, GTIN 07613326036023.

Zaproponowano refundację w ramach istniejącej grupy limitowej 1147.0, Pertuzumab.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z HER2-dodatnim rakiem piersi:

- wczesnym (nieprzerzutowym), z wysokim ryzykiem wznowy,
- zaawansowanym, tj. rakiem uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym, jeżeli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania,

spełniający kryteria włączenia do programu lekowego B.9 FM „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”:

Należy zaznaczyć, że oceniana populacja jest spójna z populacją aktualnie stosującą substancje czynne trastuzumab (dożylny i podskórny) i pertuzumab (dożylny) w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi, z nieznacznym zawężeniem. 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.

Produkt leczniczy Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum) nie jest obecnie refundowany, jednak podlegał wcześniejszej ocenie Agencji dwukrotnie w 2021 r. oraz w 2023 r. w ocenianym wskazaniu. Za każdym razem otrzymał warunkowo pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości, gdzie warunkiem było utrzymanie kosztów leczenia nie wyższych niż suma kosztów obu substancji czynnych. Prezes Agencji zaś wydał rekomendację pozytywną warunkową, pod warunkiem obniżenia ceny, a następnie negatywną, w której wskazano, że we wnioskowanych wskazaniach potrzeba medyczna jest już zaspokojona.

Względem ocen poprzednich wnioskodawca zaproponował zmiany w warunkach finansowania Phesgo:

- refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 1147.0, Pertuzumab, poprzednio proponowano nową grupę limitową. Należy zaznaczyć, że założenie refundacji produktu leczniczego Phesgo w ramach istniejącej grupy limitowej stanowi podejście konserwatywne z korzyścią dla płatnika publicznego.

Problem zdrowotny

Rak piersi (sutka) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Nieleczony rak piersi nieuchronnie prowadzi do zgonu. W zależności od cech biologicznych jego tempo wzrostu może być powolne lub szybkie; stopniowo może prowadzić do owrzodzeń skóry, destrukcji gruczołu oraz struktur sąsiednich (np. ściany klatki piersiowej). W przypadku wystąpienia zakażenia lub masywnego krwawienia może dojść do przyspieszonej śmierci chorej. Jeśli chora żyje dłużej, pojawiają się przerzuty odległe.

Alternatywne technologie medyczne

Pertuzumab do podawania dożylnego w skojarzeniu z trastuzumabem do podawania dożylnego (PERT IV + TRAS IV) oraz pertuzumab do podawania dożylnego skojarzony z trastuzumabem do podawania podskórnego (PERT IV + TRAS S.C.).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Phesgo przedstawił wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych FeDeriCa oraz PHranceSCa w populacji pacjentów z rozpoznaniem wczesnego (nieprzerzutowego), HER2-dodatniego raka piersi oraz wyniki dwóch badań obserwacyjnych Harding 2024 oraz PHASTER w populacji pacjentów z wczesnym oraz zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi.

Zgodnie z wynikami badań randomizowanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PERT/TRAS SC względem PERT IV + TRAS IV w zakresie parametrów farmakokinetycznych, częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym oraz częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantowe. Wyniki długoterminowe z badania FeDeriCa dla mediany obserwacji wynoszącej ok. 51 miesięcy również wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- przeżycia bez wznowy inwazyjnej (iDFS) zarówno bez uwzględnienia jak i z uwzględnieniem kolejnego raka pierwotnego w innym umiejscowieniu (odpowiednio HR=1,20; 95% CI: 0,68; 2,11; p=0,5216; HR=1,15; 95% CI: 0,68; 1,97; p=0,5992),
- przeżycia bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS) zarówno bez uwzględnienia jak i z uwzględnieniem kolejnego raka pierwotnego w innym umiejscowieniu (odpowiednio HR=1,20; 95% CI: 0,72; 1,98; p=0,4844; HR=1,16; 0,71; 1,88; p=0,5474),
- czasu do wznowy odległej (DRFI) (HR=1,17; 95% CI: 0,61; 2,24; p=0,6291),
- przeżycia całkowitego (OS) (HR=1,26; 95% CI: 0,58; 2,72; p=0,5609).

W badaniu PHranceSCa z uwagi na zastosowany schemat *cross-over* do określonej interwencji, porównanie terapii PERT/TRAS SC vs PERT IV + TRAS IV pod względem wyników długoterminowych tj. OS, iDFS, DRFI nie było możliwe.

W zakresie wpływu na jakość życia nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w przypadku kwestionariusza HRQoL, natomiast wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść PERT/TRAS SC w zakresie jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza TASQ. Należy mieć jednak na uwadze, że nie można określić czy odnotowane różnice są istotne klinicznie, ponieważ kwestionariusz TASQ nie został poddany walidacji.

W odniesieniu do preferencji pacjentów (pierwszorzędowy punkt końcowy) w badaniu PHranceSCa wykazano, że większość pacjentek (85,0%) preferowała postać podskórną względem dożylnej (13,8%). Preferowanie postaci podskórnej nad dożylną potwierdza badanie obserwacyjne PHASTER, w którym odnotowano silną preferencję pacjentek wobec postaci podskórnej – średnia ocena wyniosła 4,6 pkt. (na maksymalnie 5 punktów).

Ponadto, w badaniach obserwacyjnych odnotowano różnice na korzyść postaci podskórnej względem dożylnej w zakresie wykorzystania zasobów w lecznictwie szpitalnym m.in. skrócenia czasu przeznaczonego na podanie leku, skrócenia czasu na aseptyczne przygotowywanie leku do podania, skrócenie czasu przeznaczanego na zajmowanie stanowiska do podawania leków w ambulatorium co przełożyło się zmniejszenie liczby dni, w których przekroczono maksymalną przepustowość (>100%) oddziału o 16% (Harding 2024) oraz zwiększenia wydajności szpitala – 1100 dodatkowych godzin dostępności foteli zabiegowych (PHASTER).

Wśród ograniczeń należy wskazać brak badań randomizowanych, które w pełni odpowiadałyby ocenianej populacji, a także założonemu komparatorowi. Mianowicie, nie odnaleziono badań, u chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi oraz badań w których bezpośrednio porównano ocenianą interwencję z terapią pertuzumabem podawanym dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym podskórnie (PERT IV + TRAS SC). Należy jednak zaznaczyć, że oceniane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym. Z uwagi na fakt, że substancje czynne w preparacie Phesgo do podawania podskórnego są takie same jak substancje czynne w preparatach dożylnych nie było konieczne przeprowadzanie badań klinicznych w populacji chorych z rakiem przerzutowym (podejście *pharmacokinetic bridging*). Zasadność ekstrapolacji wyników na populację pacjentek z chorobą uogólnioną potwierdza ekspert ankietowany przez Agencję KW dr Joanna Streb.

Warto również zauważyć, że odnalezione badania z zakresu skuteczności praktycznej Harding 2024 oraz PHASTER obejmujące populację wnioskowaną oceniają korzyści pozakliniczne, nie zaś punkty końcowe z zakresu skuteczności.

Analiza bezpieczeństwa

Zarówno w badaniu FeDeriCa, jak i w badaniu PHranceSCa, odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane, co najmniej 1 zdarzenie w stopniu 3-5, co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane był porównywalny w grupach stosujących PERT/TRAS SC oraz PERT IV + TRAS IV. Wyniki długoterminowe o medianie obserwacji wynoszącej ok. 51 miesięcy również wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia AEs ogółem, poważnych lub ciężkich. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do AE prowadzących do zgonu, wycofania leku, wycofania terapii anty-HER2 lub chemioterapii. W populacji leczonej postacią podskórną stwierdzono istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia AE kardiologicznego w ≥ 3 stopniu nasilenia niż u chorych w grupie stosującej postać (1,2% vs 4,8%; RR=0,25; 95% CI: 0,07; 0,89). Częstość innych AEs podlegających predefiniowanej ocenie w badaniu FeDeriCa była zbliżona w porównywanych grupach. Podsumowując, profile bezpieczeństwa są zbliżone.

W badaniu obserwacyjnym Harding 2024 nie odnotowano żadnych działań niepożądanych związanych z podaniem leku w postaci podskórnej. Nie odnaleziono informacji o dodatkowych lub nowych sygnałach bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Phesgo.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji w perspektywie NFZ (tożsamy ze wspólną), uwzględniono horyzont 20-letni (dożywności) w populacji pacjentów z rakiem zaawansowanym oraz 4 cykle 3-tygodniowe dla populacji z rakiem wczesnym.

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej. Nie odnotowano istotnych ograniczeń analizy.

W związku z brakiem wykazania wyższości produktu leczniczego Phesgo nad refundowanymi komparatorami, w ramach randomizowanych badań klinicznych, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem uwzględnienia długoterminowych konsekwencji objęcia refundacją produktu leczniczego Phesgo, zobrazowania konsekwencji zaproponowanego RSS oraz z uwzględnieniem przyszłej generyzacji pertuzumabu, wnioskodawca przyjął horyzont 4-letni, wybiegający poza okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost wydatków w wariantcie bez RSS o:

- 40,55 mln PLN, 101,97 mln PLN, 183,55 mln PLN oraz 337,07 mln PLN odpowiednio w I, II, III oraz IV roku obowiązywania decyzji refundacyjnej.

Wyniki analizy z perspektywy NFZ wskazują na spadek wydatków w wariantcie z RSS o:

Niezależnie od implementacji RSS, wnioskodawca wykazuje spadek kosztów podania leków,

Wraz ze spadkiem kosztów, wynikającym z możliwości podawania leku w ramach poradni ambulatoryjnej, w miejsce hospitalizacji jednodniowej, może mieć miejsce uwolnienie zasobów kadrowych oraz infrastruktury świadczeniodawcy, na co wskazują badania obserwacyjne.

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej. Nie odnotowano istotnych ograniczeń analizy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, w tym 2 warunkowo (HAS 2021, SMC 2021, ZIN 2021) i 2 rekomendacje negatywne (HAS 2021, NCPE 2021). Odnaleziono również niemieckie rekomendacje G-BA z 2021 r. wskazujące na brak udowodnionej dodatkowej korzyści produktu leczniczego Phesgo względem komparatorów zarówno w stadium wczesnym jak i zaawansowanym HER2-dodatniego raka piersi zarówno w stadium wczesnym jak i zaawansowanym HER2-dodatniego raka piersi. NICE wstrzymało ocenę, ze względu na fakt, że lek nie stanowi znaczącego rozszerzenia wskazań dla aktualnie dostępnych leków zawierających substancję czynną pertuzumab lub trastuzumab.

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo, jako warunek wskazuje się obniżenie ceny leku Phesgo, do poziomu zapewniającego efektywność kosztową terapii lub neutralność kosztową. W przypadku rekomendacji negatywnych NCPE nie zalecało pełnej oceny HTA oraz refundacji po zaproponowanej cenie, jednak po poufnych negocjacjach cenowych w 2022 r. lek został objęty refundacją. W rekomendacji negatywnej HAS 2021 zwrócono uwagę na niski stosunek skuteczności do bezpieczeństwa (ang. efficacy/adverse effects ratio) produktu leczniczego Phesgo we wczesnym raku piersi, jednocześnie wskazując, że jest on tożsamy z tym dla skojarzenia Perjeta (pertuzumab) oraz Herceptin (trastuzumab).

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

EU CTR 2018-002153-30	Rekord badania PHranceSCa w europejskim rejestrze badań klinicznych (EU Clinical Trials Register). wersja wyników nr v1, opublikowane w dniu 4 marca 2021 r https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002153-30/results#resultContent/ [dostęp: 17.08.2023]
Harding 2024	Harding S, Borley A. Switching to a Fixed-dose Combined Pertuzumab and Trastuzumab With Recombinant Human Hyaluronidase Subcutaneous Injection to Treat Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Breast Cancer in Real-world UK Clinical Practice. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2024; 37:103671. DOI:10.1016/j.clon.2024.103671
Im 2021	Im S, Tan AR, Mattar A, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection (PH FDC SC) plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (EBC): Safety results from the adjuvant phase of the randomised, open-label, multicentre phase 3 (neo)adjuvant FeDeriCa study. ESMO Breast Cancer Virtual Congress 2021, 05 May 2021, ePoster Display Session: 46P. Poster konferencyjny opublikowano w Annals of Oncology 2021 (32) (suppl_2): https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-breast-cancer-virtual-congress-2021/fixed-dose-combination-of-pertuzumab-and-trastuzumab-for-subcutaneous-injection-ph-fdc-sc-plus-chemotherapy-in-her2-positive-early-breast-cancer [dostęp: 17.08.2023]
Jackisch 2024	Jackisch C, Im S-A, Mattar A, Bosch RC, Stroyakovskiy D, Nowecki Z, De Laurentiis M, Pierga J-Y, Jung KH, Schem C, Heeson SH, Craine V, Wang B, Restuccia E, Tan AR. 114P Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection (PH FDC SC) plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (EBC): Long-term efficacy and safety analysis of the randomised, open-label, multicentre phase III (neo)adjuvant FeDeriCa study. ESMO Breast Cancer Annual Congress, Berlin Germany, 15-17 May 2024, Lunch and Poster Display session, 16 May 2024.
O'Shaughnessy 2020a	O'Shaughnessy J, Sousa SP, Cruz J, Fallowfield LJ, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, et al. 80O Patient (pt) preference and satisfaction with the subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab (P) and trastuzumab (H) in pts with HER2-positive early breast cancer (HER2+ eBC): interim analysis of the open-label, randomised cross-over PHranceSCa study. Annals of oncology 2020; 31:S42. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36099-3/fulltext [dostęp: 17.08.2023]
O'Shaughnessy 2020b	O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, et al. 165MO Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study. Virtual ESMO Congress 2020. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)40283-2/fulltext [dostęp: 17.08.2023]
O'Shaughnessy 2021	O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, Klingbiel D, Messeri D, Alexandrou A, Trask P, Fredriksson J, Machackova Z, Stamatovic L; PHranceSCa study group. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. Eur J Cancer. 2021 Jul;152:223-232. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804921002148?via%3Dihub [dostęp: 17.08.2023]
O'Shaughnessy 2023	O'Shaughnessy J, Sousa SP, Jurado JC, Fallowfield LJ, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic AS, Wilks ST, Ribeiro LA, Burotto M, Boulet T, Revelant V, Theron N, Trask P, Wahyudi LA, Machackova Z, Stamatovic L. 97P Efficacy and safety of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer: Long-term data from the PHranceSCa study. ESMO Breast Cancer Annual Congress, Berlin Germany 11-13 May 2023, Poster viewing and lunch, 12 May 2023.
PHASTER (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 M. 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. DOI:10.1007/s40267-023-01038-5
Swain 2023	Swain SM, Tan AR, Gianni L, Kuemmel S, Dang CT, Schneeweiss A, O'Shaughnessy J, Liu H, Aguila C, Heeson S, Macharia H, Yang K, Restuccia E, Loibl S. Incidence and severity of anaphylaxis and hypersensitivity in trials of intravenous pertuzumab plus trastuzumab or the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection for HER2-positive breast cancer. Eur J Cancer 2023; 178:70-81. DOI:10.1016/j.ejca.2022.09.024

- Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, De Laurentiis M, Pierga JY, Jung KH, Schem C, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2021; 22(1):85-97 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520305362?via%3Dihub> [dostęp: 17.08.2023]
- Wang B, Deng R, Hennig S, Badovinac Crnjec T, Kaewphluk M, Kågedal M, Quartino AL, Girish S, Li C, Kirschbrown WP. Population pharmacokinetic and exploratory exposure-response analysis of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer in the FeDeriCa study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021 Sep;88(3):499-512. doi: 10.1007/s00280-021-04296-0. Epub 2021 Jun 9. Erratum in: *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021 Sep 24. <https://link.springer.com/article/10.1007%2F00280-021-04296-0> [dostęp: 17.08.2023]

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- ASCO 2024 Sana Al Sukhun, MD, MSc, FASCO, Sarah Temin, MSPH, Carlos H. Barrios, MD, Nicoleta Zenovia Antone, MD, Yanin Chavarri Guerra, MD, MSc, Mariana Chavez-MacGregor, MD, MSc, FASCO, Rakesh Chopra, MD, Michael A. Danso, MD, FASCO, Henry Leonidas Gomez, MD, PhD, N'Da Marcelin Homian, MD, Alaa Kandil, MD, Benda Kithaka, Bogda Koczwara, MD, Beverly Moy, MD, FASCO, MPH, Gertrude Nakigudde, Fernando Enrique Petracci, MD, Hope S. Rugo, MD, FASCO, Nagi S. El Saghir, MD, FASCO and Banu K. Arun, MD Systemic Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/GO.23.00285> (dostęp: 11.07.2025 r.)
- ESMO 2021 A. Gennari, F. André, C. H. Barrios, J. Cortés, E. de Azambuja, A. DeMichele, R. Dent, D. Fenlon, J. Gligorov, S. A. Hurvitz, S.-A. Im, D. Krug, W. G. Kunz, S. Loi, F. Penault-Llorca, J. Riche, M. Robson, H. S. Rugo, C. Saura, P. Schmid, C. F. Singer, T. Spanic, S. M. Tolaney, N. C. Turner, G. Curigliano, S. Loibl, S. Paluch-Shimon & N. Harbeck, on behalf of the ESMO Guidelines Committee ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer: [ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer](https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer/her2-positive-breast-cancer/her2-positive-hr-positive-mbc-first-line-treatment) (dostęp: 11.07.2025 r.)
- ESMO 2024 S. Loibl, F. André, T. Bachelot, C. H. Barrios, J. Bergh, H. J. Burstein, M. J. Cardoso, L. A. Carey, S. Dawood, L. Del Mastro, C. Denkert, E. M. Fallenber, P. A. Francis, H. Gamal-Eldin, K. Gelmon, C. E. Geyer, M. Gnant, V. Guarneri, S. Gupta, S. B. Kim, D. Krug, M. Martin, I. Meattini, M. Morrow, W. Janni, S. Paluch-Shimon, A. Partridge, P. Poortmans, L. Pusztai, M. M. Regan, J. Sparano, T. Spanic, S. Swain, S. Tjulandin, M. Toi, D. Trapani, A. Tutt, B. Xu, G. Curigliano & N. Harbeck, on behalf of the ESMO Guidelines Committee Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2823%2905104-9> (dostęp: 11.07.2025 r.)
- ESMO 2025 ESMO Living Guideline Metastatic Breast Cancer HER2-positive/HR-positive MBC: First-line Treatment <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer/her2-positive-breast-cancer/her2-positive-hr-positive-mbc-first-line-treatment> (dostęp: 11.07.2025 r.)
- G-BA 2021a Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pertuzumab/trastuzumab (breast cancer, HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer at high risk of recurrence, neoadjuvant), Resolution of the Federal Joint Committee. 15 July 2021, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/644/#english> (dostęp: 11.07.2025 r.)
- G-BA 2021b Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pertuzumab/trastuzumab (breast cancer, HER2-positive, metastatic or locally recurrent (unresectable), first-line, combination with docetaxel), Resolution of the Federal Joint Committee. 15 July 2021, <https://www.g-ba.de/beschluesse/4931/> (dostęp: 11.07.2025 r.)
- HAS 2021 Transparency Committee Summary: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/phesgo_240321_summary_ct19122.pdf (dostęp: 14.07.2025 r.)
- NCCN 2025 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Version 4.2025 – April 17, 2025: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (dostęp: 11.07.2025 r.)
- NCPE 2021 <https://www.ncpe.ie/pertuzumab-and-trastuzumab-phesgo-hta-id-20053/> (dostęp: 11.07.2025 r.)
- NICE 2021 Pertuzumab–trastuzumab with chemotherapy for treating HER2-positive breast cancer: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10592> (dostęp: 11.07.2025 r.)

SMC 2021	Scottish Medicines Consortium (SMC). Product update SMC2364, pertuzumab and trastuzumab 600mg/600mg and 1,200mg/600mg solution for injection (Phesgo®), Roche Products Limited. 04 June 2021: https://scottishmedicines.org.uk/media/6111/pertuzumab-plus-trastuzumab-phesgo-abbreviated-final-june-2021-amended-for-website.pdf (dostęp: 11.07.2025 r.)
PHARMAC 2022a	Application Tracker Pertuzumab and trastuzumab: https://connect.pharmac.govt.nz/apptacker/s/application-public/a102P00000BZPBQ/p001899 (dostęp: 11.07.2025 r.)
PHARMAC 2022b	Application Tracker Pertuzumab and trastuzumab (S.C., as PHESGO): https://connect.pharmac.govt.nz/apptacker/s/application-public/a102P00000BZPBK/p001900 (dostęp: 11.07.2025 r.)
PTOK 2020	J. Jassem, M. Krzakowski, B. Bobek-Billewicz, R. Duchnowska, A. Jeziorski, W. Olszewski, E. Senkus-Konefka, H. Tchórzewska-Korba, P. Wysocki WYTYCZNE POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNEGO: Rak piersi: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_05_Rak%20piersi_20201014.pdf (dostęp: 11.07.2025 r.)
ZIN 2021	Zorginstituut Nederland (ZN). Pakketadvies pertuzumab+trastuzumab (Phesgo®), 11 mei 2021: https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/05/11/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-pertuzumab-en-trastuzumab-phesgo (dostęp: 14.07.2025 r.)

Pozostałe publikacje

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
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
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
ChPL Phesgo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Phesgo (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 26.06.2025 r.)
OT.423.1.32.2023	Raport AOTMiT ws. Leku Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) w ramach programu lekowego „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”
OT.423.1.11.2025	Raport AOTMiT ws. Leku Truqap (kapiwasertyb) w ramach programu lekowego „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

13. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Phesgo stosowanego w raku piersi z przerzutami oraz raku piersi we wczesnym stadium, w leczeniu neoadjuwantowym. Kraków, 2025.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Phesgo stosowanego w raku piersi z przerzutami oraz raku piersi we wczesnym stadium, w leczeniu neoadjuwantowym. Kraków, 2025.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Phesgo stosowanego w raku piersi z przerzutami oraz raku piersi we wczesnym stadium, w leczeniu neoadjuwantowym. Kraków, 2025.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Phesgo stosowanego w raku piersi z przerzutami oraz raku piersi we wczesnym stadium, w leczeniu neoadjuwantowym. Kraków, 2025.
- Zał. 5. Odpowiedź na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przekazana pismem z dnia 26.06.2025 r.