



**Rekomendacja nr 113/2025**

**z dnia 7 sierpnia 2025 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego  
Phesgo (pertuzumab/trastuzumab) w ramach programu lekowego  
B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab/trastuzumab) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Ocena dotyczy leku Phesgo (pertuzumab/trastuzumab, PERT/TRAS SC) w programie lekowym (PL) B.9.FM. Populację docelową stanowią dorośli pacjenci chorzy na wczesnego (leczenie neoadiuwantowe) lub zaawansowanego (tj. uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego), niewykazującego ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2. (HER2+) raka piersi, którzy spełniają kryteria włączenia do PL.

Aktualnie w tych wskazaniach dostępna jest m.in. terapia skojarzona pertuzumabu (forma dożylna; PERT IV) i trastuzumabu (forma dożylna TRAS IV lub podskórna TRAS SC). Według najnowszych zagranicznych wytycznych postępowania klinicznego we wnioskowanej grupie pacjentów zaleca się terapię PERT i TRAS. W jednym dokumencie wytycznych wskazuje się na możliwość stosowania obu form podania tj. podskórnej (SC) i dożylna (IV), a w pozostałych nie został on sprecyzowany.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się w głównej mierze na dwóch badaniach randomizowanych III fazy (FeDeriCa i PHranceSCa), w których porównywano PERT/TRAS SC z PERT IV + TRAS IV w populacji pacjentów z wczesnym HER2+ rakiem piersi. Podsumowując, wyniki wskazują na porównywalne parametry farmakokinetyczne obu interwencji. W badaniu FeDeriCa wykazano, że leczenie PERT/TRAS SC jest nie gorsze niż leczenie PERT IV+TRAS IV, a ponadto dla najdłuższego okresu obserwacji (51 mies.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez wznowy inwazyjnej (iDFS). Badanie PHranceSCa wskazuje, że preferowaną przez pacjentów formą podania leków jest forma podskórna (85% vs. 13,8%), a w zakresie jakości życia mierzonej kwestionariuszem TASQ raportowano różnice na korzyść Phesgo dla większości domen (w tym wpływ na funkcjonowanie psychiczne i wpływ na aktywności życia codziennego), w przypadku kwestionariuszy wykorzystanych do pomiaru jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) wyniki były porównywalne dla obu interwencji. Analiza wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa badanych terapii. Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych, porównujących skuteczność i bezpieczeństwo PERT/TRAS SC z PERT IV + TRAS IV w populacji pacjentów z zaawansowanym HER2+ rakiem piersi.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej w wariantcie z RSS stosowanie leku Phesgo jest tańsze od stosowania schematu PERT i TRAS w formie osobnych preparatów. Główna niepewność oszacowań wynika z ograniczeń analizy klinicznej.

Wydatki płatnika publicznego, według wnioskodawcy, w ciągu pierwszych czterech lat refundacji zmniejszą się w wariantcie z RSS o [redacted]. Podstawowa niepewność wyników związana jest

z przyjętymi założeniami dotyczącymi kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków, a tym samym wielkości populacji docelowej.

Większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych (3/5) wydanych przez zagraniczne agencje HTA była pozytywna lub pozytywna warunkowo. Wskazywano w nich na porównywalną skuteczność ocenianych technologii, a warunki dotyczyły obniżenia ceny leku. Ponadto zidentyfikowano dwie negatywne rekomendacje, w których uzasadnieniem była zbyt wysoka cena i niski (jednak tożsamy jak w przypadku skojarzenia (PERT +TRAS)) stosunek skuteczności do bezpieczeństwa.

Podsumowując, przeprowadzona analiza wykazała porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo terapii Phesgo i schematem PERT IV i TRAS IV, a także potencjalne obniżenie kosztów leczenia wnioskowanej populacji dla płatnika publicznego. Podskórne podawanie leków względem dożylnych postaci niewątpliwie jest wygodniejszą formą, zarówno z perspektywy pacjenta jak i świadczeniodawcy prowadzącego leczenie. Mając powyższe na uwadze dodanie do PL wnioskowanego leku można uznać za opcję terapeutyczną, która da możliwość lepszego dopasowania leczenia do indywidualnych potrzeb pacjenta. Należy jednak podkreślić istotne ograniczenia związane z niepewnością wyników analiz przedłożonych przez wnioskodawcę w szczególności w zakresie analizy klinicznej (ekstrapolacja wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa na populację z zaawansowanym HER2+ rakiem piersi) oraz niepewność co do udziałów w rynku wnioskowanej technologii.

W związku z powyższym, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie wnioskowanej technologii jest zasadne.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab/trastuzumab) roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, fiol.10ml, GTIN 07613326036191, proponowana cena zbytu netto (CZN): [REDAKTOWANE] zł; Phesgo, (pertuzumab/trastuzumab), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, fiol. 10 ml, GTIN 07613326036023, proponowana CZN: [REDAKTOWANE] zł w ramach programu lekowego (PL) B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej 1147.0, Pertuzumab.

#### **Problem zdrowotny**

Rak piersi/sutka (ICD-10: C50) jest złośliwym nowotworem, który wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Jest chorobą heterogenną, o różnych podtypach biologicznych, zależnych m.in. od ekspresji receptorów hormonalnych i HER2. Rozwija się miejscowo i może dawać przerzuty do węzłów chłonnych (najczęściej węzłów pachowych) i narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości, mózgu). Do głównych czynników ryzyka należą m.in. płeć, wiek oraz występowanie mutacji genetycznych (BRCA1/BRCA2). Podtyp HER2+ raka piersi wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby, skróceniem czasu przeżycia do nawrotu choroby po radykalnym leczeniu oraz czasu całkowitego przeżycia chorych.

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania oraz szybkiego wdrożenia skutecznego leczenia. W większości przypadków nawrót choroby występuje w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia. W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu odsetki pięcioletnich przeżyć osiągają 95% dla stopnia I, 50% dla stopnia II, 25% dla III stopnia i maleją do <5% dla IV stopnia zaawansowania, uśredniony odsetek pięcioletnich przeżyć dla Polski wynosi 74%.

Z danych NFZ za 2024 r. wynika, że w ramach PL B.9.FM. pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem stosowało 1 792 pacjentów.

#### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie finansowane w polskiej praktyce klinicznej za komparator dla Phesgo (PERT/TRAS SC) wnioskodawca uznał terapię skojarzoną PERT IV i TRAS IV lub PERT IV i TRAS SC 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. Wybór komparatora jest prawidłowy.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

PERT i TRAS są rekombinowanymi humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi klasy IgG1, których działanie jest ukierunkowane na receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2). Obie substancje wiążą się z konkretnymi subdomenami HER2 bez konkutowania ze sobą i mają uzupełniające się mechanizmy zaburzania szlaku sygnałowego HER2.

Zgodnie z ChPL Phesgo (PERT/TRAS SC) jest wskazany u dorosłych pacjentów w skojarzeniu z:

- chemioterapią w leczeniu: neoadjuwantowym chorych na HER2+ raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy; adjuwantowym chorych na HER2+ raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy;
- docetakselem chorych na HER2+ raka piersi z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw+ lub chemioterapii choroby przerzutowej.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

Do analizy klinicznej włączono dwa badania z randomizacją FeDeriCa (leczenie neoadjuwantowe; przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji 51 mies.; pierwszorzędowy punkt końcowy: minimalne stężenie pertuzumabu w surowicy (Ctrough pertuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8) oraz PHranceSCa (leczenie adjuwantowe; 6 cykli leczenia; pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek chorych wskazujących terapię podskórną pertuzumab/trastuzumab jako terapię preferowaną) w populacji pacjentów z wczesnym (nieprzerzutowy) HER2+ rakiem piersi. W publikacjach porównywano skuteczność i bezpieczeństwo PERT/TRAS SC z PERT IV + TRAS IV, nie odnaleziono badań dla porównania PERT/TRAS SC z drugim komparatorem (PERT IV + TRAS SC). Dodatkowo ujęto dwa badania obserwacyjne Harding 2024 oraz PHASTER (ocena jedynie korzyści pozaklinicznych, np. wykorzystanie zasobów w lecnictwie szpitalnym, preferencje pacjentów) w populacji z wczesnym oraz zaawansowanym HER2+ rakiem piersi.

Nie odnaleziono badań dla populacji z zaawansowanym HER2+ rakiem piersi jednak w ocenie eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję (opinia w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA)) uzasadnione jest ekstrapolowanie na tą grupę chorych wyników z badań FeDeriCa oraz PHranceSCa dotyczących wczesnego HER2+ raka piersi. Ponadto włączono publikację Swain 2023 zawierającą dane o reakcji anafilaksji i nadwrażliwości z obu badań pierwotnych.

Szczegółowy opis wszystkich publikacji ujętych w analizie oraz ich wyniki znajduje się w Analizie Klinicznej wnioskodawcy (AKL).

#### *Skuteczność kliniczna*

##### PERT/TRAS SC vs. PERT IV + TRAS IV (FeDeriCa, PHranceSCa)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w zakresie parametrów farmakokinetycznych, częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym oraz częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantowe.

Wyniki FeDeriCa wskazują, że terapia PERT/TRAS SC była nie gorsza od PERT IV + TRAS IV w zakresie minimalnego stężenia PERT w surowicy w cyklu 7. (pierwszorzędowy punkt końcowy), a stężenia PERT i TRAS po podaniu SC były nie mniejsze, niż w przypadku podania IV. Ponadto wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia bez wznowy inwazyjnej (iDFS), przeżycia bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS), czasu do wznowy odległej (DRFI) i przeżycia całkowitego (OS).

W badaniu PHranceSCa z uwagi na zastosowany schemat cross-over porównanie obu terapii pod względem wyników długoterminowych tj. OS, iDFS, DRFI nie było możliwe. Ponadto wyniki tego badania wskazują, że większość pacjentek preferowała PERT/TRAS SC względem schematu PERT IV + TRAS IV (odpowiednio 85% vs. 13,8%).

Istotne statystycznie różnice na korzyść PERT/TRAS SC vs. PERT IV + TRAS IV odnotowano w zakresie jakości życia dla kwestionariusza TASQ<sup>1</sup>. W 4 domenach (zadowolenia z leczenia, wpływu na funkcjonowanie psychiczne, wpływu na aktywności życia codziennego, komfortu leczenia) średnie wyniki po okresie leczenia SC były wyższe niż po okresie leczenia IV. Nie wykazano różnic między grupami w zakresie wpływu leczenia na HRQoL (PHranceSCa) na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 Global Health Status<sup>2</sup>.

#### *Bezpieczeństwo*

##### PERT/TRAS SC vs. PERT IV + TRAS IV (FeDeriCa, PHranceSCa)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia AEs ogółem, AEs poważnych lub ciężkich, AEs prowadzących do zgonu (PHranceSCa), wycofania leku, wycofania terapii HER2+ lub chemioterapii (FeDeriCa).

W populacji PERT/TRAS SC vs. PERT IV + TRAS IV stwierdzono istotnie statystycznie:

- niższe ryzyko wystąpienia AE kardiologicznego w  $\geq 3$  stopniu nasilenia (1,2% vs 4,8%; RR=0,25 (95%CI: 0,07; 0,89)) (FeDeriCa).
- częstsze reakcje związane z podaniem ogółem (23,8% vs 5,6%; RR=4,22,  $p<0,0001$ ) - związane głównie z miejscową reakcją (22,5% vs. 0,6%; RR=36,00,  $p=0,0004$ ). Wszystkie reakcje wynikające z podania SC były 1 lub 2 stopnia, wszystkie ustępowały, i żadna z nich nie była przyczyną wycofania z badania ani przerwania leczenia (PHranceSCa).

#### *Dodatkowe informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa*

##### PERT/TRAS SC vs. PERT IV + TRAS IV (Harding 2024 oraz PHASTER)

Wyniki badania PHASTER są spójne z PHranceSCa w zakresie preferowania przez pacjentów postaci podskórnej niż dożylniej.

Ponadto w badaniach odnotowano różnice na korzyść PERT/TRAS SC względem PERT IV + TRAS IV w zakresie wykorzystania zasobów w leczeniu szpitalnym m.in. skrócenia czasu przeznaczonego na podanie leku, skrócenia czasu na aseptyczne przygotowywanie leku do podania, skrócenie czasu przeznaczonego na zajmowanie stanowiska do podawania leków w ambulatorium.

#### ChPL Phesgo

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Phesgo najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 30\%$ ) zgłaszanymi u pacjentów leczonych PERT/TRAS SC lub dożylnym PERT w skojarzeniu z TRAS i chemioterapią były: łysienie, biegunka, nudności, niedokrwistość, astenia i bóle stawów.

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych, które w pełni odpowiadałyby ocenianej populacji, a także założonemu komparatorowi. Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA oraz AKL wnioskodawcy.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W ramach zaproponowanego RSS podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się,

<sup>1</sup> Kwestionariusz *the Therapy Administration Satisfaction Questionnaire* (TASQ) służy do oceny satysfakcji pacjenta. W domenach „zadowolenie z leczenia”, „wpływ na funkcjonowanie fizyczne” i „komfort leczenia” możliwe jest uzyskanie od 0 do 100 punktów, a w pozostałych domenach – 1 do 5 punktów; w każdym przypadku wyższa liczba punktów oznaczała lepszy wynik Kwestionariusz TASQ nie został poddany walidacji i nie wyznaczono minimalnych różnic istotnych klinicznie.

<sup>2</sup> Kwestionariusz *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30* (EORTC QLQ-C30) składa się z 30 pytań obejmujących ogólny stan funkcjonowania, ocenę objawów chorobowych oraz ocenę ogólną stanu zdrowia/jakości życia. Dodatkowo, skala obejmuje 6 pytań oceniających poszczególne objawy chorobowe: utratę apetytu, duszności, bezsenność, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe, będące konsekwencją wystąpienia choroby. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (analiza minimalizacji kosztów, 20-letni – horyzont dożywności w zaawansowanym HER2+; 3-tyg. – horyzont w leczeniu neoadiuwantowym we wczesnym HER2+) dla łącznej populacji docelowej

W analizie dodatkowej (analiza kosztów-konsekwencji) przeprowadzonej w populacji z zaawansowanym HER2+ rakiem piersi współczynnik CUR wynosi

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uznano za tożsame.

Wyniki analizy wrażliwości

#### **Ograniczenia**

Główny wpływ na niepewność oszacowań mają ograniczenia analizy klinicznej.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907).**

Zachodzi art. 13. ust. 3. ustawy o refundacji, a wartość CZN względem

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

Liczebność populacji docelowej oszacowano na: I., II., III., pacjentów w IV. roku analizy w scenariuszu nowym.

Objęcie refundacją PERT/TRAS SC spowoduje, zmniejszenie wydatków płatnika w wariantcie z RSS o ok.

, a w wariantcie bez RSS wzrost wydatków w kolejnych latach o 40,55 mln zł., 101,97 mln zł., 183,55 mln zł. oraz 337,07 mln zł.

Koszty leku Phesgo wyniosą w wariantcie z RSS zł, zł, zł i zł odpowiednio w kolejnych latach refundacji.

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej –

#### **Ograniczenia**

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z określeniem wielkości populacji docelowej oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków. Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

#### **Uwagi do programu lekowego**

Brak uwag.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Włączono siedem wytycznych dotyczących ocenianych wskazań PTOC 2020 (wydane przed rejestracją Phesgo w UE), ESMO 2021, 2024, 2025, ASCO 2024, NCCN 2025. Wytyczne NCCN zalecają stosowanie PERT i TRAS w formie podskórnej (SC) jak i dożylniej (IV) po dostosowaniu dawki do drogi podania leku,

a ESMO i ASCO nie precyzują sposobu podania tych leków. Polskie wytyczne rekomendują zastosowanie TRAS IV lub SC natomiast PERT tylko jako IV. Wytyczne zalecają stosowanie obydwu substancji leczniczych w analizowanych wskazaniach.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanych wskazań: pozytywną (HAS 2021 przerzutowy rak piersi), dwie pozytywne warunkowo (SMC 2021, ZIN 2021), dwie negatywne (HAS 2021 wczesny rak piersi, NCPE 2021). Warunek dotyczył obniżenia ceny do poziomu zapewniającego efektywność kosztową terapii lub neutralność kosztową. Uzasadnieniem rekomendacji negatywnych była za wysoka cena, niski choć tożsamy jak w przypadku skojarzenia (PERT + TRAS) stosunek skuteczności do bezpieczeństwa we wczesnym raku piersi.

Ponadto w dokumentach G-BA 2021 wskazano na brak udowodnionej dodatkowej korzyści Phesgo względem komparatorów w obu aktualnie wnioskowanych wskazaniach.

Z danych przekazanych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Phesgo w ocenianych wskazaniach jest finansowany w 24 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych)

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.05.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.521.2025.15.MKO, PLR.4500.522.2025.14.MKO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Phesgo (pertuzumab/trastuzumab), w ramach programu lekowego „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 106/2025 z dnia 5 sierpnia 2025 roku w sprawie oceny leku Phesgo (pertuzumab/trastuzumab) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2025 z dnia 5 sierpnia 2025 roku w sprawie oceny leku Phesgo (pertuzumab/trastuzumab) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”
2. Raport nr OT.423.1.34.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Phesgo (pertuzumab/trastuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, Data ukończenia: 23 lipca 2025 r.