



## Rekomendacja nr 98/2023

z dnia 8 września 2023 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”

**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)”.

#### Uzasadnienie rekomendacji

We wnioskowanych wskazaniach potrzeba zdrowotna jest zaspokojona. Dostępne są obecnie refundowane terapie, w tym terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem. Pertuzumab jest dostępny w postaci dożylniej (produkt Perjeta), a trastuzumab w postaci podskórnej (produkt Herceptin) i dożylniej (Herceptin, Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant, Trazimera, Zercepac).

W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki dwóch badaniach klinicznych z randomizacją FeDeriCa i PHranceSCa.

Badanie FeDeriCa z hipotezą non-inferiority było badaniem porównującym pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych (PERT/TRAS SC) z terapią pertuzumabem i trastuzumabem do wlewów dożylnych stosowanych z osobnych preparatów (PERT IV+TRAS IV). Badanie obejmowało okres leczenia neoadjuwantowego oraz następujący po nim okres leczenia chirurgicznego i 14 cykli terapii adjuwantowej anty-HER2. Leczenie PERT/TRAS S.C. jest nie gorsze niż leczenie PERT IV+TRAS IV. Nie wykazano różnic w zakresie częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym oraz częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantowe. Badania farmakokinetyczne wykazały, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu po podaniu podskórnym były nie mniejsze, niż w przypadku podania dożylnego.

Wyniki badania PHranceSCa (brak informacji o hipotezie badawczej) w odniesieniu do oceny wpływu leczenia na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL), wskazują, że notowane średnie zmiany były minimalne i porównywalne pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Niemniej analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem badań pierwotnych, które w pełni odpowiadałyby ocenianej populacji, a także w pełni założonemu komparatorowi (nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano ocenianą interwencję z terapią realizowaną pertuzumabem podawanym dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym podskórnie).

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie leku Phesgo (PERT SC + TRAS SC) jest [redacted] od stosowania pertuzumabu i trastuzumabu w formie osobnych preparatów z [redacted]

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że [redacted], wydatki płatnika mogą [redacted] w czwartym roku refundacji. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii, a także prognozowanie poziomu zastępowania przez lek Phesgo terapii alternatywnych, co nie pozwala w pełni wnioskować o wydatkach we wnioskowanej populacji. Analiza wpływu na budżet jest obarczona także niepewnością z uwagi na fakt, że nie uwzględnia istotnej w kolejnych latach zmiany w czasie cen pertuzumabu IV z uwagi na utratę wyłączności rynkowej, więc prognozowane oszczędności są mało prawdopodobne.

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).

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Phesgo, pertuzumabum + trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fioł. 10 ml, GTIN 07613326036191, proponowana cena zbytu leku: [redacted]
- Phesgo, pertuzumabum + trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fioł. 15 ml, GTIN 07613326036023, proponowana cena zbytu leku: [redacted]

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. [redacted]

### **Problem zdrowotny**

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

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

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

Według danych NFZ w latach 2014-2021 zidentyfikowano łącznie 427 662 pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na raka piersi (kod główny C50 wraz z podkodami).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Uwzględniając wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory należy uznać terapię skojarzoną pertuzumabem (do podawania dożylnego) i trastuzumabem (do podawania dożylnego lub 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.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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;
- 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.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

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

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do przeglądu włączono:

- FeDeriCa (Tan 2021, Wang 2021, Im 2021) - wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, do którego włączono 500 pacjentów, w tym 248 stosowało

pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych (preparat złożony; dawka nasycająca 1200/600 mg, dawki podtrzymujące 600/600 mg, stosowane co 3 tygodnie) oraz 252 stosowało pertuzumab + trastuzumab do wlewów dożylnych (osobne preparaty; dawka nasycająca 840 mg + 8 mg/kg, dawki podtrzymujące 420 mg + 6 mg/kg). Okres obserwacji wynosił:

- ocena farmakokinetyki – 7. cykli leczenia neoadjuwantowego;
  - ocena skuteczności i bezpieczeństwa – od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego (8 cykli) do zakończenia leczenia operacyjnego;
  - aktualizacja analizy bezpieczeństwa – dodatkowe 12 mies. względem analizy głównej;
- PHranceSCa (O’Shaughnessy 2021, EU CTR 2018-002153-30 NCT03674112) - wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne II fazy z randomizacją, bez zaślepienia, przeprowadzone w schemacie naprzemiennym (*cross-over*), porównujące pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych (preparat złożony; dawka nasycająca 1200/600 mg, dawki podtrzymujące 600/600 mg, stosowane co 3 tygodnie; 3 cykle) i pertuzumab + trastuzumab do wlewów dożylnych (osobne preparaty; dawka nasycająca 840 mg + 8 mg/kg, dawki podtrzymujące 420 mg + 6 mg/kg; 3 cykle). Do badania włączono 160 pacjentów. Okres obserwacji wynosił 6 cykli leczenia adjuwantowego.

Jakość badań oceniono na 3/5 pkt wg skali Jadad. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration w obu badaniach zostało ocenione na niskie w większości ocenianych domen.

### *Skuteczność kliniczna*

#### Leczenie neoadjuwantowe

W badaniu FeDeriCa nie wykazano różnic istotnych statystycznie między PERT/TRAS SC (Phesgo) a PERT IV + TRAS IV w zakresie:

- częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym, odpowiednio 59,7% vs 59,5%;
- częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantowe odpowiednio 83,1% vs 85,3%.

Ekspozycja na pertuzumab i trastuzumab, wyrażona wartością pola pod krzywą stężenia leku w surowicy w dniach 0-21 (AUC – ang. Area Under the Curve), była podobna w obu grupach. Średnia maksymalnego stężenia leku w surowicy (C<sub>max</sub> – ang. maximum serum concentration) pertuzumabu i trastuzumabu w 7. cyklu była niższa w grupie stosujących terapię podskórną względem stosujących terapię dożylną. Czas do osiągnięcia stężeń maksymalnych (T<sub>max</sub>) był wyższy w grupie stosujących terapię podskórną względem grupy stosujących terapię dożylną.

#### Leczenie adjuwantowe

Wyniki badania PHranceSCa w zakresie oceny wpływu drogi podania terapii neoadjuwantowej na jakość życia pacjentek za pomocą kwestionariusza TASQ wykazały, że 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; MD=0,80; MD=1,60; MD=33,20. 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). Nie można określić czy różnice były również istotne klinicznie, ponieważ kwestionariusz TASQ nie został wcześniej poddany walidacji i nie wyznaczono minimalnych różnic istotnych klinicznie.

W badaniu PHranceSCa po przyjęciu 6 cykli leczenia adjuwantowego, w tym 3 postacią podskórną a 3 postacią dożylną w różnej kolejności, większość pacjentek (85%) wskazała postać podskórną jako preferowaną. Postać dożylną jako preferowaną wskazało 13% pacjentek.

Przeprowadzona w badaniu PHranceSCa ocena wpływu leczenia na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL), wyrażonej w postaci średnich zmian wskaźnika EORTC QLQ-C30 Global Health Status względem wartości wyjściowej po pierwszym i drugim etapie fazy *cross-over* oraz do cyklu 15 lub zakończenia leczenia adjuwantowego, wykazała, że notowane średnie zmiany były minimalne i porównywalne pomiędzy porównywanymi interwencjami.

### *Bezpieczeństwo*

#### Zgony

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

W badaniu PHranceSCa nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

#### Zdarzenia niepożądane

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

Badanie FeDeriCa wykazało, że u pacjentów leczonych neoadjuwantowo odsetek osób, u których wystąpiło  $\geq 1$  AE związane z leczeniem anty-HER2 był wyższy w grupie stosującej terapię podskórną w porównaniu z grupą stosującą terapię dożylną (różnica między grupami była IS) – RR=1,28 (95%CI: 1,09; 1,51). Dla pozostałych analizowanych kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic pomiędzy grupami.

W badaniu PHranceSCa w grupie leczonej terapią podskórną było więcej osób, u których wystąpiło  $\geq 1$  AE o podejrzanym związku z leczeniem niż w grupie otrzymującej leki dożylnie (różnica między grupami była IS) – RR=1,93 (95%CI: 1,32; 2,83) Analiza statystyczna przeprowadzona dla częstości występowania pozostałych kategorii działań niepożądanych nie wykazała różnic pomiędzy grupami.

#### Predefiniowane zdarzenia niepożądane podlegające monitorowaniu

W badaniu FeDeriCa w grupie otrzymującej terapię podskórną istotnie statystycznie częściej niż w grupie leczonej dożylnie występowały miejscowe reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania u chorych leczonych adjuwantowo (RR=3,64 [95%CI: 1,97; 6,74]) Rzadziej w grupie terapii podskórnej niż w grupie kontrolnej występowały:

- neutropenia lub gorączka neutropeniczna u chorych leczonych adjuwantowo – RR=0,64 (95% CI: 0,42; 0,97);
- dysfunkcja serca w  $\geq 3$  stopniu nasilenia w całym okresie badania – RR=0,25 (95% CI: 0,07; 0,89);

Wyniki PHranceSCa wykazały, że w grupie chorych leczonych terapią podskórną w porównaniu do grupy osób leczonych dożylnie istotnie statystycznie:

- częściej występowały reakcje związane z podaniem leku: RR=4,22 (95%CI: 2,11; 8,44);
- rzadziej występowały zdarzenia płucne: RR=0,44 (95%CI: 0,22; 0,86).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia nasilenia były:

- w badaniu FeDeriCa - łysienie, które wystąpiło u 77% pacjentów w grupie badanej, nudności (57%), biegunka (54%) oraz niedokrwistość (32%);
- w badaniu PHranceSCa - reakcja w miejscu wstrzyknięcia, która wystąpiła u 22,5% uczestników grupy badanej, popromienne uszkodzenie skóry (11% w grupie badanej) oraz biegunka (8% w grupie badanej).

Analiza porównawcza obejmująca wyłącznie etap leczenia neoadjuwantowego badania FeDeriCa w zakresie zdarzeń niepożądanych w 1 lub 2 stopniu nasilenia wykazała, że w grupie leczonej terapią podskórną IS rzadziej niż w grupie leczonej terapią podawaną dożylnie występowały: neutropenia, leukopenia oraz reakcja związana z wlewem. Częstość występowania pozostałych AEs była porównywalna w obu grupach.

Wyniki analizy porównawczej przeprowadzonej dla całego okresu badania PHranceSCa, wskazują, że w grupie leczonej terapią podskórną IS częściej niż w grupie otrzymującej leki dożylnie obserwowano wystąpienie co najmniej 1 nieciężkiego zdarzenia niepożądanego (RR=1,35 [95%CI: 1,04,1,76]) oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia (RR=73,00 [95%CI: 4,52; 1179,24]).

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

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

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

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

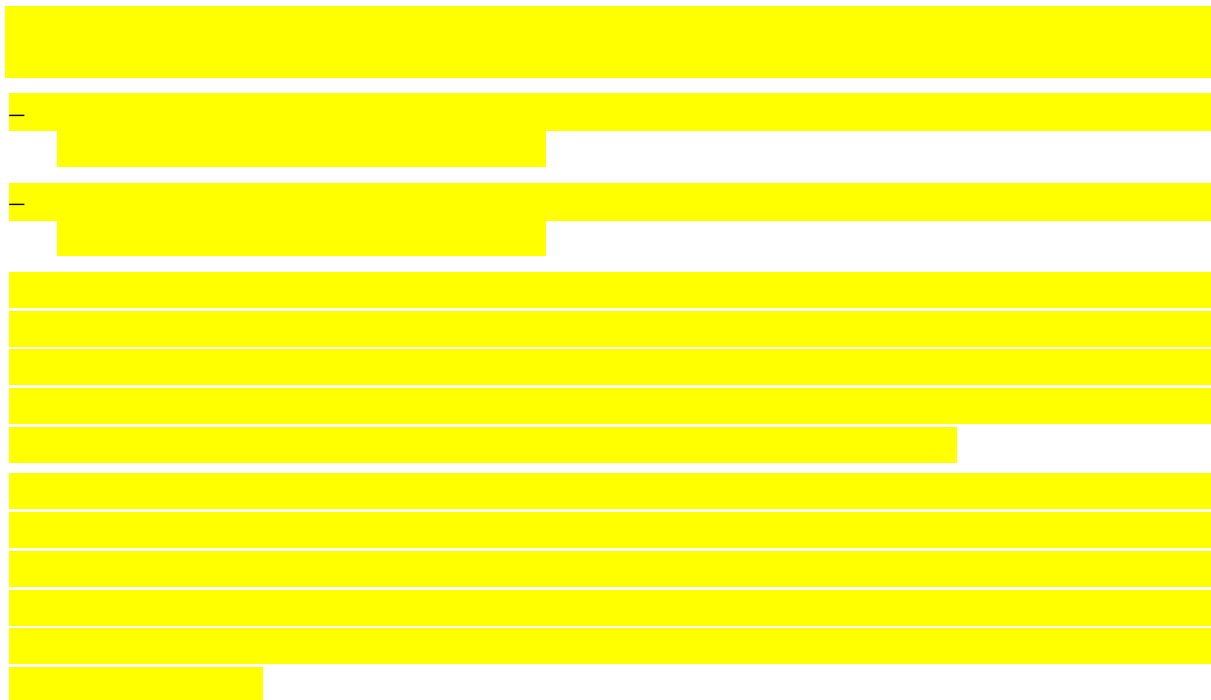
#### *Ograniczenia*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- włączone do przeglądu RCTs są badaniami w toku – w obu zaplanowano długoterminową ocenę skuteczności (w tym iDFS i OS), w okresie obserwacji min. 3 lat po ukończeniu leczenia i wyniki te nie są jeszcze dostępne;
- przedstawione badania nie przedstawiają danych dotyczących istotnych klinicznie punktów końcowych. W zakresie oceny skuteczności dostępne są tylko wyniki z badania FeDeriCa dotyczące całkowitej odpowiedzi patologicznej i odpowiedzi klinicznej. Pozostałe oceniane we włączonych badaniach punkty końcowe dotyczą oceny farmakokinetycznej oraz preferencji pacjentów i lekarzy co do postaci leku;
- nie odnaleziono badań odnoszących się do skuteczności praktycznej;
- nie odnaleziono badań leku Phesgo stosowanego w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi;
- nie odnaleziono badań, w których lek Phesgo porównano z terapią PERT IV + TRAS SC.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

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



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

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

*W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Przyjęto 12-tygodniowy horyzont czasowy w przypadku terapii neoadiuwantowej oraz 20-letni (dożywotni) w przypadku zaawansowanego raka piersi.*

*W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania oraz diagnostyki i monitorowania.*

*Uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.*

*Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu Phesgo (PERT SC + TRAS SC) jest od stosowania pertuzumabu i trastuzumabu w formie osobnych preparatów*

w terapii neoadjuwantowej wczesnego raka piersi w miejsce:

- PERT IV+TRAS SC jest:

[redacted]

[redacted]

- PERT IV+TRAS IV jest:

[redacted]

[redacted]

w leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi w miejsce:

- PERT IV+TRAS SC jest:

[redacted]

[redacted]

- PERT IV+TRAS IV jest:

[redacted]

[redacted]

#### Uwagi Agencji

Wynik analizy ekonomicznej jest obarczony niepewnością ze względu na przyjęty w leczeniu zaawansowanego raka piersi nieuprawniony 20-letni horyzont czasowy.

#### **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 2023 r. poz. 826)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie przedstawiono badań RCT pozwalających na porównanie wnioskowanej interwencji z refundowanymi komparatorami, w związku z powyższym zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu poszczególnych prezentacji leku Phesgo, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy od kosztu technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi:

leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi:

- Phesgo 1200 mg + 600 mg: [redacted] [redacted]

- Phesgo 600 mg + 600 mg: [redacted]

leczenie I linii zaawansowanego raka piersi:

- Phesgo 1200 mg + 600 mg:

[redacted]

[redacted]



- Phesgo 600 mg + 600 mg:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 4-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęto koszty lekowe, administracji leczenia, diagnostyki i monitorowania leczenia.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANE] pacjentów odpowiednio w I, II, III i IV roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Phesgo z perspektywy NFZ spowoduje:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

#### **Ograniczenia**

Ograniczeniem analizy jest przyjęte oszacowanie tempa penetracji rynkowej przez produkt leczniczy Phesgo oraz jego udział docelowy. W związku z systematycznym spadkiem cen efektywnych dożylnego trastuzumabu, wynikającym z rosnącej konkurencji, podstawowa cena oparta o dane NFZ może nie być aktualna w momencie podejmowania decyzji.

Analiza wpływu na budżet nie uwzględnia także wariantu, w którym utrata wyłączności rynkowej pertuzumabu obniża koszt terapii pertuzumabem o 25%. W przypadku uwzględnienia tego scenariusza zmianie ulega inkrementalny wynik analizy w II, III i IV roku refundacji.

Ponadto, ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących średniego czasu leczenia pertuzumabem w warunkach polskiego programu lekowego, rozkład czasu leczenia porównywanymi interwencjami przyjęto w analizie podstawowej w oparciu o dane z badań klinicznych (FeDeriCa, CLEOPATRA).

Dodatkowo w szacowaniu populacji wykorzystano [REDAKTOWANE], jednak nie przeprowadzono alternatywnego oszacowania potencjału populacji, gdzie liczba pacjentów spełniająca wszystkie kryteria kwalifikacji byłaby osiągnięta w krótszym czasie.

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

[REDAKTOWANE]

### **Uwagi do programu lekowego**

Ekspert kliniczny zgłosił uwagi do zapisów odnoszących się do czasu leczenia. Zgłosił propozycje:

- usunięcia zapisów:

„W przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu.”

„W przypadku terapii pertuzumabem i trastuzumabem w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, należy zakończyć leczenie po potwierdzeniu objawów niewydolności serca.”

- dodania zapisu:

„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”.

Szczegółowe uwagi zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

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

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Wyniki analizy wpływu na budżet [REDAKTOWANE], w związku z powyższym wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

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

Odnaleziono poniższe rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019 oraz 2021;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 oraz 2021.

Najnowsze odnalezione wytyczne NCCN wskazują, że złożony produkt leczniczy, zawierający pertuzumab, trastuzumab i hialuronidazę w postaci FDC do podań podskórnych może być stosowany w każdym wskazaniu, w którym dożylne preparaty pertuzumabu i trastuzumabu są podawane w ramach leczenia systemowego. Natomiast w wytycznych PTOK 2020 wskazano, że we wczesnym raku piersi, w ramach leczenia okołoperacyjnego zalecany jest trastuzumab w postaci IV lub SC

i pertuzumab w postaci IV. W zaawansowanym raku piersi w schematach stosowanych w I linii uwzględniono wyłącznie postaci IV trastuzumabu i pertuzumabu. W pozostałych wytycznych nie odniesiono się do analizowanego produktu leczniczego, nie wskazywano również właściwej, zalecanej ani preferowanej drogi podania terapii anty-HER2.

### **Rekomendacje refundacyjne**

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 7 rekomendacji, w tym 1 pozytywną (HAS 2021), 2 pozytywne warunkowe (SMC 2021, ZN 2021) oraz 4 negatywne (NCPE 2021, G-Ba 2021a, G-Ba 2021b, HAS 2021).

Agencja HAS odniosła się pozytywnie do finansowania Phesgo 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. Natomiast negatywnie w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi i wysokim ryzykiem wznowy. W dokumencie HAS podkreślono, iż Phesgo nie zapewnia dodatkowej odpowiedzi na częściowo zaspokojoną potrzebę medyczną związaną z poprawą jakości życia pacjentów.

Warunkowo pozytywna rekomendacja SMC 2021 wskazuje na ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji docelowej. Natomiast w warunkowej pozytywnej rekomendacji ZN 2021 wskazano czasowe warunki finansowe dotyczące obniżenia ceny leku Phesgo, w celu osiągnięcia neutralnego kosztowo włączenia Phesgo do podstawowej listy leków refundowanych.

W negatywnych rekomendacjach G-Ba w leczeniu neoadjuwantowym pacjentów z HER2-dodatnim uznano, że dodatkowa korzyści nie została udowodniona, a w przypadku leczenia zaawansowanego raka piersi wskazano, że nie przedstawiono danych pozwalających na ocenę dodatkowej korzyści z terapii. Natomiast NCPE nie rekomenduje refundacji leku Phesgo przy zaproponowanej cenie.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę obie prezentacje leku Phesgo są refundowane w [redacted] tj. w Austrii, Danii, Estonii, Niemczech, Szwecji.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.07.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.550.2023.APY, PLR.4500.551.2023.APY) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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)”, 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 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2023 z dnia 4 września 2023 roku w sprawie oceny leku Phesgo (trastuzumabum + pertuzumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2023 z dnia 4 września 2023 roku w sprawie oceny leku Phesgo (trastuzumabum + pertuzumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”;

2. Raport nr OT.423.1.32.2023 „Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)«”; data ukończenia: 22 sierpnia 2023 r.