



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Phesgo

1200 mg/600 mg – 15 ml solution for injection x 1 vial

600 mg/600 mg – 10 ml solution for injection x 1 vial

Pertuzumab/Trastuzumab

Терапевтично показание	Рак на гърдата в ранен стадий (РГРС): показан за употреба в комбинация с химиотерапия при: неoadювантно лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен, локално авансирал, възпалителен рак на гърдата или рак на гърдата в ранен стадий с висок риск от рецидив; адювантно лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен рак на гърдата в ранен стадий с висок риск от рецидив. Метастатичен рак на гърдата (МРГ): показан за употреба в комбинация с доцетаксел при възрастни пациенти с HER2-положителен метастатичен или локално рецидивиращ нерезектабилен рак на гърдата, които не са получавали предходна анти-HER2 терапия или химиотерапия за метастатичното си заболяване.
Начало – край на процедурата	13.08.2021 г. – 29.12.2021 г.
Окончателно решение	Включване в Приложение 2 за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) и заплащане от НЗОК извън стойността на оказваните медицински услуги.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Phesgo**

Здравен проблем

Ракът на млечната жлеза (PMЖ, BC) се определя като злокачествено новообразувание на съединителната тъкан на гърдата. Това е най-често диагностицираният рак и водещата причина за смъртни случаи, свързани с рака при жените в световен мащаб. Приблизително 15-20% от раковите клетки свръхекспресират или имат генна амплификация за рецептор на човешки епидермален растежен фактор HER2 - протеин, който принадлежи към семейството на HER-мембранни рецептори, които са важни медиатори на клетъчния растеж, оцеляване и диференциация. Свръхекспресията на HER2 рецептор (т.е. HER2-позитивен) се свързва с повишена туморна агресивност, значително по-чести рецидиви и повишена смъртност.

Пациентите с PMЖ са с намалено качество на живот, свързано със здравето (HRQoL). Жените с PMЖ са по-склонни да изпитват умора, сексуална дисфункция, безплодие, стрес и психични разстройства спрямо общото население.

Лечението и прогнозата на пациенти с HER2-позитивен рак на млечната жлеза се трансформира от появата на HER2-насочени агенти.

Лечението с Perjeta® (pertuzumab) и Herceptin® (trastuzumab) в комбинация с химиотерапия се счита за стандартно лечение при първа линия HER2-позитивен метастатичен рак на гърдата (mPMЖ) и ранен рак на гърдата (rPMЖ), приложени както неoadювантно, така и адювантно. За много пациенти обаче дългите периоди на инфузия и наблюдение, както и необходимостта от повтарящ се инвазивен интравенозен (IV) достъп са нежелани аспекти на настоящия терапевтичен подход.

Лекарственият продукт Phesgo е фиксирана комбинация на pertuzumab с trastuzumab с подкожна форма на приложение, показан за употреба в комбинация с химиотерапия. Phesgo предлага ползи за пациентите с HER2-позитивен карцином на гърда, комбинирайки установената ефикасност и безопасност на pertuzumab и trastuzumab (настоящият стандарт), с удобството и гъвкавостта на подкожната форма на приложение. Резултатите от проучванията FeDeRiCa и PHranceSCa показват, че ефикасността и безопасността на Phesgo в комбинация с химиотерапия е сравнима с известния профил на ефикасност и безопасност на Perjeta IV плюс Herceptin IV/SC и химиотерапия. Phesgo предлага по-малко инвазивен и по-бърз метод на приложение на pertuzumab плюс trastuzumab, което се предпочита от по-голямата част от пациентите.

Епидемиологични данни



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Според Българския национален раков регистър от 2017 г. ракът на млечната жлеза е на първо място по честота при жените и представлява 26,8% от всички злокачествени заболявания при тях. Фактическата заболяемост е 108, 1 на 100 000. Фактическата смъртност е 35,6 на 100 000. В начален (първи и втори стадий) на заболяването са диагностицирани 67,3% от пациентите. При 27,5% то е в трети и четвърти стадий, а при останалите 5,1% стадият е неуточнен. Наблюдава се 2,1% увеличение на диагнозите в напреднал стадий спрямо 2013 г.

В България петгодишната релативна преживяемост от рак на гърдата е 72,8%. Тя е 11,1% по-ниска от средната за Европа (83,9%). Заболеваемостта от рак на гърдата се увеличава с напредване на възрастта след 35 години и достига своя пик при 65-69 годишните (214,2 на 100 000 жени).

Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на pertuzumab/trastuzumab са анализирани в две клинични проучвания.

Клинично проучване FeDeriCa (NCT03493854) за оценка на фармакокинетиката, ефикасността и безопасността на комбинация от фиксирана доза pertuzumab и trastuzumab (PH FDC SC) в комбинация с химиотерапия (рамо с PH FDC SC) в сравнение с pertuzumab IV плюс trastuzumab IV и химиотерапия (рамо с интравенозно приложени pertuzumab и trastuzumab [P + H IV]) при пациенти с HER2-позитивен карцином на гърдата в неoadювантни/адювантни условия. Основната крайна точка за ефикасност на FeDeriCa е честотата на общ патологичен пълен отговор (tpCR) в гърдата и аксилата (дефинирана като липса на инвазивни неопластични клетки в гърдата и в аксиларните лимфни възли, т.е. ypT0/isypN0) според локална патологична оценка от хирургичен материал след 8 планирани цикъла на неoadювантно лечение. Делът на пациентите в популацията с намерение за лечение (ITT), постигнали tpCR, е сравним между терапевтичните рамена: 59,5% в рамото с P + H IV и 59,7% в рамото с PH FDC SC, което води до разлика от 0,15%

Основната вторична крайна точка за ефикасност е честотата на tpCR в гърдата и възлите (ypT0/is ypN0 tpCR), оценена след операция след планирани 8 цикъла на неoadювантно лечение.

В ITT популацията по-голямата част от пациентите в двете рамена постигат tpCR в гърдата и аксилата. Този резултат е сравним между двете рамена. Честотата на tpCR е 59,5% в рамото с P + H IV и 59,7% в рамото с PH FDC SC. Това води до разлика от 0,15% в честотата на tpCR.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Пълен отговор - Резултатите за патологичен пълен отговор в гърдата (bpCR) са сравними с честотата на tpCR от основния анализ на ефикасността, като съответно 64,7% и 64,5% от пациентите в рамото с P + H IV и с PH FDC SC постигат bpCR.

Честота на клиничен отговор – По-голямата част от пациентите (85,3% и 83,1% съответно в рамото с P + H IV и с PH FDC SC) постигат клиничен отговор (CR или PR) при неoadювантно лечение. Прогресията на заболяването е рядка (2,0% и 1,2%).

Клинично проучване PHranceSCa/MO40628 (NCT03674112) за оценка на предпочитанията на пациентите към PH FDC SC в сравнение с pertuzumab IV плюс trastuzumab IV (P + H IV) при възрастни пациенти с HER2-положителен ранен карцином на гърдата (pPMЖ). Резултатите за ефикасност от проучването MO40628 (PHranceSCa) ще бъдат докладвани в окончателния доклад на клиничното проучване, който се очаква през 2023 г.

Данни за безопасност

Най-честите НЛР ($\geq 30\%$), съобщени при пациенти, лекувани с pertuzumab/trastuzumab или с интравенозен pertuzumab в комбинация с trastuzumab и химиотерапия, са алоpecia, диария, гадене, анемия, астения и артралгия.

Най-честите сериозни нежелани събития ($\geq 1\%$), съобщени при пациенти, лекувани с pertuzumab/trastuzumab или с интравенозен pertuzumab в комбинация с trastuzumab, са фебрилна неутропения, сърдечна недостатъчност, пирексия, неутропения, неутропеничен сепсис, намален брой неутрофили и пневмония.

Профилът на безопасност на pertuzumab/trastuzumab като цяло съответства на известния профил на безопасност на интравенозния pertuzumab в комбинация с trastuzumab, с допълнителна НЛР - реакция на мястото на инжектиране (14,9% спрямо 0,4%).

Данни за сравнителни алтернативи



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Според ФТР по медицинска онкология комбинираното приложение на pertuzumab с trastuzumab и химиотерапия, при карцином на гърда, се прилага в условия на неадиювантно-, адювантно лечение и терапия при рецидивирала или метастатична болест. В съответствие с клиничната програма на Phesgo, алтернатива на кандидатстващата здравна технология е комбинираното приложение на монокомпонентите pertuzumab и trastuzumab (с подкожно/SC и интравенозно приложение/IV) с химиотерапия.

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Проведена е оценка на здравната технология от IQWiG и GBA, HAS, NICE и SMC. HAS и SMC препоръчват здравната технология.

- NICE, Великобритания казва, че като нова лекарствена форма на вече съществуваща терапия, фиксираната комбинация на pertuzumab с trastuzumab – Phesgo, с добавена химиотерапия, не подлежи на повторна оценка на здравните технологии.
- HAS, Франция дава положително становище за реимбурсиране за всички разрешени индикации на лекарствения продукт Phesgo.
- G-BA, Германия определя като незначителна добавената полза от адювантното лечение с разглеждания лекарствен продукт, а за неoadювантната терапия на ранен рак на гърдата, както и за лечението на метастазирал рак счита, че няма достатъчно данни за добавена допълнителна полза.
- SMC, Шотландия препоръчва заплащане на лечението от NHS Scotland при неoadювантно лечение на ранен рак на гърдата, както и при метастатично заболяване, но не препоръчва адювантната терапия на ранен рак на гърдата.

Приложен анализ

Приложеният фармако-икономически анализ е от типа разход-минимум на базата на доказателства за терапевтична еквивалентност на сравняваните алтернативи, не е предоставен измерител на резултата. Изборът на този метод е съобразен с проведените до момента анализи сред разглежданата популация. Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Избраният времеви хоризонт съответства на продължителността на лечение с Phesgo и алтернативите в условия на неoadювантна-, адювантна терапия и терапия при рецидивирала или



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



метастатична болест. В съответствие с клиничната програма на Phesgo алтернатива на кандидатстващата здравна технология е комбинираното приложение на монокомпонентите pertuzumab и trastuzumab (с подкожно/SC и интравенозно приложение/IV) с химиотерапия. С 3,5% годишно са дисконтирани както разходите, така и резултатите. Не е приложено моделиране. Проведеният анализ показва, че използването на Phesgo предлага възможност за лечение на пациенти с карцином на гърдата, която не е обвързана с продължителна инфузия на лекарствените продукти (pertuzumab и trastuzumab IV) и престой в болнични условия. Включването на кандидатстващата здравна технология в терапевтичния алгоритъм се свързва със спестявания на разходи за приложение. Определените добавени разходи са в пряка зависимост от стойността на лекарствената терапия както с Phesgo, така и с разгледаните терапевтични алтернативи. Прилагането на фиксирана доза, независеща от теглото на пациента, е предимство пред използването на комбинацията на pertuzumab с trastuzumab IV, води до избягването на грешки при изчисляването на необходимата доза и съответно дава гаранция, че пациентът е получил правилното лечение, което от своя страна определя постигането на оптимални резултати. По-краткото време за приложение и за наблюдение след приложение води до намаляване на времето и ангажираността на пациентите и техните семейства, както и до увеличаване на стриктното придържане към терапията.

Анализ на подгрупи

Оценката на разходната ефективност на Phesgo е проведена при пациенти с карцином на гърдата в ранен стадий (в условия на неоадювантно и адювантно лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен рак на гърдата в ранен стадий с висок риск от рецидив) и при пациенти с метастатична болест (HER2-положителен метастатичен или локално рецидивиращ нерезектабилен рак на гърдата, без предходна анти-HER2 терапия или химиотерапия за метастатичното си заболяване).

Разходи за оценяваната здравна технология

В анализа са включени директните разходи за лечение на кандидатстващата здравна технология и избраните алтернативи за сравнение и разходите за тяхното приложение.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Очакваният брой пациенти за неоадювантната терапия през първата година е 65, а за петата е 68; за адювантната



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



терапия през първата година е 220, а за петата е 227; при първа линия метастазирал рак през първата година е 90, а през петата 88. Анализът на бюджетното въздействие показва, че включването на новата здравна технология ще доведе до спестявания на НЗОК за петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Phesgo комбинира добре установената ефикасност и безопасност на pertuzumab и trastuzumab (настоящата стандартна грижа) с удобството и гъвкавостта на подкожната форма на приложение. Проведеният анализ показва, че използването на Phesgo предлага възможност за лечение на пациенти с карцином на гърдата, която не е обвързана с продължителна инфузия на лекарствените продукти (pertuzumab и trastuzumab IV) и престой в болнични условия. Това от своя страна е свързано с оптимизиране на дейностите на онкологичните центрове, както и рационално използване не само на материалните, но и на човешките ресурси. Включването на кандидатстващата здравна технология в терапевтичния алгоритъм се свързва със спестявания на разходи за приложение. Реимбурсирането на здравната технология ще доведе до спестяване на разходи за НЗОК за петгодишен период.