

Analiza Problemu Decyzyjnego

Phesgo[®] (pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi:

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

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

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

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 29 października 2021 r.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	15
1 Cel opracowania.....	16
2 Opis problemu zdrowotnego.....	16
2.1 Definicja.....	16
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	18
2.3 Rozpoznanie	20
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie	27
2.5 Obraz kliniczny.....	28
2.6 Epidemiologia	29
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	31
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	34
2.9 Leczenie	35
2.9.1 Leczenie wczesnego HER2-dodatniego raka piersi.....	35
2.9.2 Leczenie przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi	41
2.9.3 Przegląd wytycznych klinicznych	43
2.10 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>)	48
3 Definicja populacji docelowej.....	50
4 Liczebność populacji docelowej	53
5 Oceniana interwencja	55
5.1 Charakterystyka ocenianej interwencji.....	55
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	61
6 Rekomendacje agencji HTA.....	62
6.1 Rekomendacje AOTMiT	62
6.2 Rekomendacje zagraniczne	62
7 Dobór komparatorów.....	67
8 Dobór punktów końcowych	69
9 Zakres analiz.....	74
9.1 Analiza kliniczna.....	74

9.2	Analiza ekonomiczna	76
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	77
10	Załączniki.....	79
10.1	Klasyfikacje siły zaleceń i jakości dowodów naukowych w wytycznych klinicznych.....	79
10.2	Leki refundowane w Polsce u chorych na raka piersi w ramach leczenia skojarzonego pertuzumabem i trastuzumabem	83
10.3	Opis komparatora.....	85
10.3.1	Skojarzone leczenie pertuzumabem i trastuzumabem – charakterystyka leków.....	85
10.3.2	Obecny sposób finansowania komparatora.....	95
10.4	Wnioskowane zmiany w programie lekowym	96
10.5	Wkład autorów w opracowanie analizy.....	108
	Spis Tabel.....	109
	Spis Wykresów.....	110
	Piśmiennictwo	111

Wykaz skrótów

ACR	<i>American College of Radiology</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASMR	Dodatkowa korzyść zdrowotna, względem aktualnej praktyki, w ocenie HAS (fr. <i>Amelioration du Service Medical Rendu</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BIRADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAP	<i>College of American Pathologists</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CISH	Chromogeniczna hybrydyzacja in situ (z ang. <i>Chromogenic In Situ Hybridization</i>)
DDFS	Przeżycie wolne od wznowy uogólnionej (ang. <i>Distant Disease-Free Survival</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
EBM	Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń chorobowych (z ang. <i>Event-Free Survival</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ER	Receptory estrogenowe (z ang. <i>Estrogen Receptors</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>U.S. Food And Drug Administration</i>)
FDC	Preparat złożony, zawierający leki do stosowania w stałych dawkach, tj. niezależnie od masy i powierzchni ciała (z ang. <i>Fixed-Dose Combination</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GnRH	Hormon uwalniający gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
Gy	Grej
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (z ang. <i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i>)
HR-	Ujemny stan receptorów hormonalnych

HR+	Dodatni stan receptorów hormonalnych
HT	Hormonoterapia
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
iDFS	Przeżycie wolne od choroby/wznowy inwazyjnej (ang. <i>Invasive-Disease-Free Survival</i>)
IHC	Badanie immunohistochemiczne (z ang. <i>Immunohistochemistry</i>)
INN	Międzynarodowa nazwa niezastrzeżona substancji farmaceutycznej lub czynnej leku (z ang. <i>International Nonproprietary Name</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRRs	Reakcje związane z wlewem (z ang. <i>Infusion-Related Reactions</i>)
ISH	Badanie hybrydyzacji in situ (z ang. <i>In Situ Hybridization</i>)
IV	Dożylnie (z ang. <i>intravenous</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
MMG	Mammografia
MRI	Badanie rezonansu magnetycznego (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MUGA	Wielobramkowa angiografia radioizotopowa (z ang. <i>Multi-Gated Acquisition Scan</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pCR	Całkowita odpowiedź patologiczna (z ang. <i>pathological Complete Response</i>)
PICOS	Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PROs	Wyniki oceniane z perspektywy pacjenta (ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Rok życia w pełnym zdrowiu / skorygowany jego jakością (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
rHuPH20	Ludzka rekombinowana hialuronidaza (z ang. <i>Recombinant Human Hyaluronidase</i>)

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RT	Radioterapia
SC	Podskórnice (z ang. <i>subcutaneous</i>)
SLNB	Biopsja węzła wartowniczego (z ang. <i>Sentinel Lymph Node Biopsy</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMR	Bezwzględna, medyczna wartość terapii w ocenie HAS (fr. <i>Service Medical Rendu</i>)
T-DM1	Trastuzumab emtanzyna
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Phesgo, preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach (FDC, ang. *fixed-dose combination*), w postaci do wstrzyknięć podskórnych (SC, ang. *subcutaneous*), w populacji chorych na wczesnego lub zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi, w ramach programu lekowego.

Substancje czynne zawarte w ocenianym preparacie są identyczne z zawartymi we wcześniej zarejestrowanych i stosowanych lekach zawierających pertuzumab do wlewów dożylnych (Perjeta®) i trastuzumab do podań dożylnych (Herceptin IV®) i podskórnych (Herceptin SC®). Wskazania wnioskowane dla leku Phesgo są tożsame ze wskazaniami, w których terapia skojarzona pertuzumabem z trastuzumabem jest obecnie finansowana.

Zastąpienie leczenia skojarzonego pojedynczymi preparatami zawierającymi pertuzumab i trastuzumab wnioskowanym, złożonym produktem do podań podskórnych ma na celu uzyskanie korzyści w zakresie większego komfortu i oszczędności czasu leczenia z perspektywy chorych, a także w postaci zmniejszenia zużycia zasobów czasowych i personalnych – z perspek-

tywy systemu ochrony zdrowia, przy zachowanej, nie gorszej skuteczności i bezpieczeństwie względem standardowych postaci leków.

Problem zdrowotny i aktualna praktyka

Rak piersi jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie i jednocześnie nowotworem złośliwym najczęściej rozpoznawanym u kobiet. Zachorowalność na raka piersi w Polsce jest niższa niż w średnia dla krajów Unii Europejskiej, ale systematycznie wzrasta. Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2018 roku zarejestrowano 19 023 nowych zachorowań na rak piersi i 6970 zgonów z tego powodu. Ponadto w pracy opublikowanej w marcu 2019 roku na podstawie danych WHO i Eurostatu stwierdzono wzrostowy trend umieralności na raka piersi w Polsce – przy przeciwnych trendach dla pozostałych analizowanych krajów europejskich, jak i spadającej przeciętnej śmiertelności z powodu raka piersi w UE.

Rak piersi HER2-dodatni stanowi około 15-20% rozpoznanych inwazyjnego raka piersi. Podtyp ten cechuje się agresywnym przebiegiem, wysokim indeksem proliferacji komórkowej i szczególną zdolnością do tworzenia przerzutów odległych. Podstawą leczenia systemowego większości chorych na HER2-dodatniego raka piersi jest stosowanie, w skojarzeniu z chemioterapią, ukierunkowanych molekularnie leków anty-HER2.

Skojarzona terapia pertuzumabem i trastuzumabem (tzw. „podwójna blokada HER2”) jest terapią o dobrze poznanej skuteczności i bezpieczeństwie, od wielu lat stosowaną na świecie, a w Polsce zalecaną przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (neoadiuwant – do rozważenia u chorych z grupy wysokiego

ryzika; leczenie I linii choroby zaawansowanej – leczenie najbardziej skuteczne) i refundowaną we wnioskowanych wskazaniach. Obecnie terapia pertuzumabem i trastuzumabem może być realizowana za pomocą dwóch odrębnych, podawanych sekwencyjnie jednoskładnikowych produktów leczniczych: podawanego we wlewach dożylnych pertuzumabu i podawanego we wlewach dożylnych lub wstrzyknięciach podskórnym trastuzumabu.

Prowadzenie terapii anty-HER2 we wlewach dożylnych związane jest zatem z długim czasem podawania leczenia, inwazyjną drogą podania i znaczącym zużyciem zasobów opieki zdrowotnej. Potrzeba bardziej efektywnego wykorzystywania zasobów systemu opieki zdrowotnej stała się szczególnie nagłą w sytuacji pandemii COVID-19. Przeciężone szpitale zmagają się ze zwiększonymi ograniczeniami zasobów, jednocześnie dążąc do minimalizowania ekspozycji na zakażenie chorych z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, do których należą pacjenci onkologiczni.

Aktualna praktyka i dobór komparatorów

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, dokładnie 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.

Obecnie wykaz leków refundowanych obejmuje jeden produkt leczniczy zawierający pertuzumab, w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych (IV) oraz 11 produktów zawierających trastuzumab, w tym 10 przeznaczonych do infuzji IV i jeden do wstrzykiwań SC. Wszystkie wymienione produkty lecznicze są objęte refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” i mogą być stosowane w ramach skojarzonej terapii pertuzumabem i trastuzumabem we wskazaniach wnioskowanych dla leku Phesgo.

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

- pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania 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).

Definicja populacji docelowej

Wnioskowana populacja chorych jest tożsama z populacją, w której obecnie refundowana jest skojarzona terapia anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”. Populacja ta obejmuje dwie podgrupy chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi:

- 1) chore na wczesnego raka piersi, kwalifikowane do przedoperacyjnego (neoadiuwantowego) leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem na podstawie rozpoznania nowotworu pierwotnie nieoperacyjnego, jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego lub nowotworu pierwotnie operacyjnego z guzem >2 cm i przerzutem do regionalnego węzła/węzłów chłonnych lub ujemnym stanem receptorów ER i PgR oraz
- 2) chore na zaawansowanego raka piersi, kwalifikowane do leczenia I linii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, na podstawie rozpoznania uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi jeśli leczenie miejscowe było u nich nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania.

Wnioskowane wskazania są także zgodne z rejestracją produktu leczniczego Phesgo.

Oceniana interwencja

Produkt leczniczy Phesgo zawiera pertuzumab i trastuzumab, odpowiedzialne za działanie terapeutyczne tego produktu leczniczego oraz ludzką rekombinowaną hialuronidazę, czyli enzym używany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania substancji zawartych w jednym preparacie podczas podania podskórnego. 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 konkrowania ze sobą i mają uzupełniające się mechanizmy zaburzenia szlaku sygnałowego HER2, obie substancje są także mediatorami cytotozyczności komórkowej zależnej od przeciwciał.

Ocenianą (wnioskowaną) interwencję stanowi leczenie skojarzone pertuzumabem z trastuzumabem, podawaną w formie preparatu złożonego do wstrzyknięć podskórnych (FDC, ang. *Fixed-Dose Combination*). Pertuzumab i trastuzumab w postaci FDC podaje się jednocześnie, w jednym wstrzyknięciu. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) dawkę nasycającą i dawkę podtrzymującą należy podawać odpowiednio przez 8 i 5 minut. Zaleca się obserwację przez 30 minut po zakończeniu podawania dawki nasycającej produktu leczniczego Phesgo i przez 15 minut po zakończeniu podawania dawki podtrzymującej, pod kątem reakcji związanych z wstrzyknięciem leku. W pozostałym zakresie charakterystyka wnioskowanej terapii jest tożsama z charakterystyką obecnie refundowanej terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem – w leczeniu neoadiuwantowym oraz leczeniu I linii choroby zaawansowanej.

Dodatkowo, z uwagi na specyfikę analizowanego problemu decyzyjnego i przewidywany zawężony zakres wskazań w programie badań klinicznych (z uwagi na dopuszczane w procedurach rejestracyjnych podejście tzw. *pharmacokinetic bridging*, tj. ekstrapolację wniosków dotyczących efektywności klinicznej na podstawie wykazania przez nową postać leku nie mniejszej ekspozycji na substancję czynną, w porównaniu do znanych formułacji, pod warunkiem identity substancji czynnej), za zasadne uznano poszerzenie definicji interwencji w przeglądzie systematycznym (analizie klinicznej)

o terapię adiuwantową (stosowaną u tych samych pacjentek, które kwalifikowane są do leczenia neoadiuwantowego – jako kontynuację systemowego leczenia okołoperacyjnego, w pełnym schemacie leczenia wczesnego raka piersi, zgodnie z ChPL Phesgo). Postulowane korzyści dla pacjentek i systemu ochrony zdrowia z wdrożenia postaci FDC pertuzumabu i trastuzumabu, takie jak oszczędność czasu pacjentek i personelu medycznego, czy też zmniejszenie dyskomfortu chorych związanych z przyjmowaniem leków, mają charakter pozakliniczny, w związku z czym są w znacznym stopniu niezależne od stopnia zaawansowania choroby i etapu leczenia.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa oraz profilu farmakokinetycznego i korzyści pozaklinicznych związanych z drogą podania produktu leczniczego Phesgo, preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach (FDC, ang. *fixed-dose combination*), w postaci do wstrzyknięć podskórnych (SC) [pertuzumab/trastuzumab FDC], w populacji chorych na wczesnego (w leczeniu neoadiuwantowym) lub zaawansowanego (I linia leczenia), HER2-dodatniego raka piersi. Analiza zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego

przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration*.

W celu odnalezienia najlepszych dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny. Wyszukiwanie i selekcja badań do przeglądu systematycznego będzie oparta na kryteriach sformułowanych w schemacie PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – kobiety lub mężczyźni z rozpoznaniem inwazyjnego, HER2-dodatniego raka piersi: (1) wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi, z wysokim ryzykiem wznowy; (2) zaawansowanego raka piersi, tj. raka uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania; wcześniej nieleczzonego.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – leczenie pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie preparatu złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego: (1) w skojarzeniu ze standardową chemioterapią neoadiuwantową [wczesny rak piersi]; (2) w skojarzeniu z docetakselem [zaawansowany rak piersi]; ponadto, z uwagi na specyfikę problemu decyzyjnego (ocena nowej postaci leku i związane z tym, przewidywane ograniczenie programu badań klinicznych do wybranych wskazań) włączano również badania, w których wnioskowaną interwencję stosowano jako adiuwant.
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – leczenie pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie odrębnych preparatów: (1) pertuzumab do podawania dożylnego

- + trastuzumab do podawania dożylnego;
 (2) pertuzumab do podawania dożylnego
 + trastuzumab do podawania podskórnego;
 w skojarzeniach z chemioterapią, analogicznie jak zdefiniowano w opisie interwencji.
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – (1) Skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite / śmiertelność (OS); przeżycie wolne od wznowy choroby (DFS) [wczesny rak piersi]; przeżycie wolne od wznowy inwazyjnej (iDFS) [wczesny rak piersi]; przeżycie wolne od progresji (PFS); całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) [wczesny rak piersi]; odpowiedź kliniczna (co najmniej częściowa); jakość życia. (2) Profil farmakokinetyczny (ocena ekspozycji na substancje czynne). (3) Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane; immunogenność. (4) Ocena drogi podania: korzyści pozakliniczne z perspektywy pacjentek (wszystkie wyniki raportowane w badaniach); korzyści pozakliniczne z perspektywy personelu medycznego (wszystkie wyniki raportowane w badaniach).
 - **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** – 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].

W analizie klinicznej zostaną także uwzględnione raporty HTA i przeglądy systematyczne, w których przedstawiono wyniki oceny wnioskowanej terapii w zakresie któregośkolwiek z wyżej predefiniowanych punktów końcowych,

pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (zdefiniowanie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy.

Ponadto przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa, w oparciu o rejestry podane w wytycznych HTA AOTMiT, informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne i inne komunikaty i analizy dotyczące oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu oraz profil bezpieczeństwa opisany w ChPL Phesgo.

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Phesgo w populacji docelowej określonej we wniosku.

W przypadku wykazania istotnych różnic w efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem technologii opcjonalnych, analizę należy przeprowadzić techniką kosztów-użyteczności, gdzie jednostkę wyników zdrowotnych stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania

wania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Phesgo w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Phesgo jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu

wnioskowanej technologii w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie historycznych danych dotyczących refundacji leków lub polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Phesgo. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały rynkowe wnioskowanej technologii oraz opcjonalnych schematów leczenia. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenie wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obli-

czeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Phesgo, preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach (FDC, ang. *fixed-dose combination*), w postaci do wstrzyknięć podskórnych (SC, ang. *subcutaneous*), w populacji chorych na wczesnego lub zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi, w ramach programu lekowego.

Substancje czynne zawarte w ocenianym preparacie są identyczne z zawartymi we wcześniej zarejestrowanych i stosowanych lekach zawierających pertuzumab do wlewów dożylnych (Perjeta®) i trastuzumab do podań dożylnych (Herceptin® IV) i podskórnych (Herceptin® SC). Wskazania wnioskowane dla leku Phesgo są tożsame ze wskazaniami, w których terapia skojarzona pertuzumabem z trastuzumabem jest finansowana obecnie. Zastąpienie leczenia skojarzonego pojedynczymi preparatami zawierającymi pertuzumab i trastuzumab wnioskowanym, złożonym produktem do podań podskórnych ma na celu uzyskanie korzyści w zakresie większego komfortu i oszczędności czasu leczenia z perspektywy chorych, a także w postaci zmniejszenia zużycia zasobów czasowych i personalnych – z perspektywy systemu ochrony zdrowia, przy zachowanej, nie gorszej skuteczności i bezpieczeństwie względem standardowych postaci leków.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Definicja

Rak piersi jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego (Krzemieniecki 2019).

W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rak piersi jest oznaczony kodem C.50. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację raka piersi wg ICD-10 z podziałem ze względu na lokalizację guza.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Tabela 1. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (ICD-10 2019).

ICD-10	Rozpoznanie
C.50	Nowotwór złośliwy piersi
C.50.0	Brodawka i otoczka brodawki sutkowej
C.50.1	Centralna część piersi
C.50.2	Kwadrant górny wewnętrzny piersi
C.50.3	Kwadrant dolny wewnętrzny piersi
C.50.4	Kwadrant górny zewnętrzny piersi
C.50.5	Kwadrant dolny zewnętrzny piersi
C.50.6	Część pachowa piersi
C.50.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie piersi
C.50.9	Pierś, umiejscowienie nieokreślone

W tabeli poniżej przedstawiono kody rozpoznań w odniesieniu do raka piersi zgodnie z aktualną kodyfikacją ICD-11.

Tabela 2. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów piersi (ICD-11 2021).

ICD-11	Rozpoznanie
2C60	Rak piersi, typ specjalny
2C61	Inwazyjny rak piersi
2C61.0	Inwazyjny, przewodowy rak piersi
2C61.1	Inwazyjny, zrazikowy rak piersi
2C61.2	Inwazyjny, pleomorficzny, zrazikowy rak piersi
2C61.3	Inwazyjny rak piersi z cechami raka przewodowego i zrazikowego
2C61.4	Inwazyjny rak piersi, nieokreślony typ
2C62	Rak zapalny piersi
2C63	Złośliwy guz liściasty piersi
2C64	Lity rak brodawkowy piersi z cechami inwazji
2C65	Zespół dziedzicznego raka sutka i jajnika
2C6Y	Inne, specyficzne nowotwory złośliwe piersi
2C6Z	Złośliwe nowotwory piersi niespecyficzne

Ponadto, w klasyfikacji ICD-11 rozpoznanie można dodatkowo uzupełnić kodem odpowiadającym szczegółowemu umiejscowieniu guza. W tabeli poniżej zestawiono informacje dotyczące kodów ICD-11 związanych z lokalizacją nowotworu.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Tabela 3. Klasyfikacja ICD-11 dotycząca umiejscowienia guza (ICD-11 2021).

ICD-11	Rozpoznanie
lokalizacja boczna	
XK9J	obustronna
XK8G	strona lewa
XK9K	strona prawa
XK70	jednostronna, lokalizacja niespecyficzna
XK6G	strona nieokreślona
specyficzna lokalizacja anatomiczna	
XA12C1	piers
XA5MC5	brodawka sutkowa
XA85A1	gruczoły mleczne
XA2JK3	otoczka sutkowa
XA0US1	centralna część piersi
XA2Q54	górnny, zewnętrzny kwadrant piersi
XA3LS6	górnny wewnętrzny kwadrant piersi
XA94U2	dolny zewnętrzny kwadrant piersi
XA0VX8	dolny wewnętrzny kwadrant piersi
XA3PG5	część pachowa piersi
XA0T50	fałd podsutkowy

2.2 Etiologia i patofizjologia

W przypadku około 75% chorych na raka piersi nie występują żadne znane czynniki zachorowania. Czynniki większego ryzyka zachorowania zostały podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 4. Czynniki większego ryzyka zachorowania (Krzemieniecki 2019, Jassem 2018).

Czynnik ryzyka
wiek- zachorowalność wzrasta po 35 r.ż., szczyt przypada na wiek 50-70 lat;
czynniki genetyczne – około 10% cechuje rodzinne występowanie raka piersi, szczególnie u krewnych 1. stopnia, ryzyko rozwoju nowotworu wzrasta, gdy nowotwór wystąpił przed 35 r.ż.; rak piersi uwarunkowany genetycznie może współwystępować z innym nowotworem np. jajnika, trzonu macicy, gruczołu krokowego lub jelita grubego. Przyczyną są mutacje genów BRCA1, BRCA2 i TP53. Ryzyko rozwoju raka piersi u nosicielek tych mutacji sięga 50-85%. Możliwe jest również występowanie zespołów dziedzicznych, w których występują rak piersi jak np. zespół Li i Fraumeniego, Lyncha II, Cowden, Peutza i Jeghersa, ataksja-teleangiektazja, Klinefeltera;
czynniki hormonalne – wczesna pierwsza miesiączka oraz późna menopauza, brak potomstwa lub późne macierzyństwo; doustne środki antykoncepcyjne z estrogenami, długotrwała hormonalna terapia zastępcza;
otyłość – zwłaszcza u kobiet po menopauzie;

Czynnik ryzyka
choroby proliferacyjne – zmiany rozrostowe typu hiperplazji zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi, a rozrost wewnątrzprzewodowy z atypią uważa się za stan przedrakowy;
wcześniejszy rak piersi – lub inne choroby rozrostowe piersi np. atypowa hiperplazja, przedinwazyjny rak zrazikowy piersi itd.;
dieta – zwiększone spożycie tłuszczów zwierzęcych oraz alkoholu, działanie ochronne prawdopodobnie wykazuje spożycie ubogotłuszczowych produktów mlecznych oraz pokarmów bogatych w wapń i witaminę D3;
promieniowanie jonizujące – ekspozycja na promieniowanie jonizujące, szczególnie np. radioterapia klatki piersiowej przed 30 r.ż.

W tabeli poniżej zestawiono czynniki ryzyka zachorowania, zgodnie z wzrastającym ryzykiem względnym wystąpienia nowotworu.

Tabela 5. Czynniki zwiększające ryzyko raka piersi u kobiet (ACS 2015).

Ryzyko względne	Czynnik
> 4,0	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek – 65+ vs <65 r.ż., ryzyko wzrasta do 80 r.ż.; ▪ potwierdzona biopsją atypowa hiperplazja ▪ niektóre mutacje genetyczne (<i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i>) ▪ DCIS, LCIS ▪ rak piersi o wczesnym początku w wywiadzie (< 40 r.ż.) ▪ ≥ 2 krewnych I stopnia z rakiem piersi zdiagnozowanym we młodym wieku
2,1 – 4,0	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wysokie stężenie endogennego estrogenu lub testosteronu (pomenopauzalne) ▪ wysokie dawki radioterapii w okolicy klatki piersiowej ▪ duża gęstość (> 50%) piersi w mammografii ▪ jeden krewny I stopnia z rakiem piersi
1,1 – 2,0	<ul style="list-style-type: none"> ▪ spożywanie alkoholu ▪ pochodzenie żydowskie ▪ ekspozycja na dietylstilbestrol ▪ wczesna miesiączka (< 12 r.ż.) ▪ wysoki wzrost (> 5 stóp i 3 cala [tj. > 160 cm]) ▪ wysoki status socjoekonomiczny ▪ późny wiek pierwszej donoszonej ciąży (> 30 lat) ▪ późna menopauza (> 55 lat) ▪ gęstość piersi w mammografii 26-50% ▪ atypowa hiperplazja przewodowa lub <i>fibroadenoma</i> ▪ brak karmienia piersią w wywiadzie ▪ brak donoszonej ciąży w wywiadzie ▪ otyłość (przedmenopauzalna)/przybranie na wadze w wieku dorosłym ▪ rak piersi w wywiadzie (w wieku 40+ lat) ▪ rak trzonu macicy, jajnika lub okrężnicy w wywiadzie ▪ wcześniejsze i długotrwałe stosowanie hormonoterapii zastępczej zawierającej estrogeny i progestageny ▪ wcześniejsze stosowanie antykoncepcji doustnej

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi może zostać oszacowane za pomocą różnych metod, między innymi np. skali Gaila, która uwzględnia wiek pojawienia się pierwszej miesiączki, liczbę wcześniejszych biopsji piersi, obecność atypowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek pacjentki. Ocena punktacji w powyższej skali umożliwia kwalifikację chorych z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi do działań profilaktycznych (Jassem 2018).

2.3 Rozpoznanie

W początkowych stadiach choroby rak piersi często pozostaje bezobjawowy. Podejrzenie nowotworu nasuwa się w momencie stwierdzenia palpacyjnie wyczuwalnego guzka w piersi lub zmiany skórnej, często wykrywanej przez samą chorą. Nierzadko diagnostykę w kierunku raka piersi rozpoczyna się od stwierdzenia zmiany w mammografii wykonanej w ramach badań przesiewowych. Rozpoznanie potwierdza się badaniem cytologicznym lub histologicznym materiału pobranego drogą biopsji: aspiracyjnej cienkoigłowej lub gruboigłowej (Krzemieniecki 2019).

Wśród badań pomocniczych mających na celu określenie stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej wykonuje się badania laboratoryjne i obrazowe opisane dokładniej poniżej. Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM przedstawionej w tabeli poniżej (Krzemieniecki 2019).

Tabela 6. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (rewizja 8. TNM z 2017 r.) (Krzemieniecki 2019).

Anatomiczny stopień zaawansowania [^]	TNM	Opis
0 (<i>in situ</i>)	Tis, N0, M0	
I (stadium miejscowe)	IA T1, N0, M0	<p>Cecha T:</p> <p>T0 – nie stwierdza się guza pierwotnego</p> <p>Tis – rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>): rak przewodowy (DCIS, z ang. <i>ductal carcinoma in situ</i>), choroba Pageta bez towarzyszącego ogniska raka naciekającego lub <i>in situ</i> w gruczole piersiowym</p>
	IB T1, N1mi, M0 T1, N1mi, M0	
II (stadium regionalne wczesne)	IIA T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0	<p>T1 – guz ≤ 2 cm (T1mi ≤ 1 mm, T1a > 1 mm i ≤ 5 mm, T1b > 5 mm i ≤ 10 mm, T1c > 10 mm i ≤ 20 mm)</p> <p>T2 – guz < 2 cm i ≤ 5 cm</p> <p>T3 – guz > 5 cm</p>
	IIB T2, N1, M0 T3, N0, M0	
III (stadium regionalne późne)	IIIA T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0	<p>T4 – guz każdej wielkości naciekający ścianę klatki piersiowej lub skórę (tj. owrzodzenie skóry lub makroskopowe guzki w skórze*, zmiany te mogą występować w każdym innym stopniu zaawansowania T1-3)</p> <p>T4a – naciekanie ściany klatki piersiowej (naciekanie mięśni piersiowych nie oznacza naciekania ściany klatki piersiowej)</p> <p>T4b – naciekanie skóry (bez obrazu raka zapalnego)</p>

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Anatomiczny stopień zaawansowania [^]	TNM	Opis
IIIB	T4, N0-2, M0	T4c – łącznie obecność cech charakteryzujących T4a i T4b T4d – obraz raka zapalnego
IIIC	T1-4, N3, M0	Cecha N: N0 – nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych (przy wycięciu ≥ 10 węzłów chłonnych) N1 – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły ruchome (N1mi – mikroprzerzut [średnia 0,2-2mm]) N2 – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły nieruchome w stosunku do siebie lub otoczenia (N2a) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeśli węzły pachowe niezajęte) (N2b) N3 – obecne przerzuty w węzłach III piętra pachy (podobojczykowe) (N3a) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeśli są zajęte pachowe II i III piętra) (N3b) lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza (N3c)
IV (stadium uogólnione)	T1-4, N1-3, M1	Cecha M: M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych w badaniach obrazowych lub w badaniu fizykalnym; cM0(i+) – obecność komórek raka lub depozytów komórek raka nie większych niż 0,2 mm stwierdzonych w badaniu mikroskopowym lub za pomocą metod molekularnych, np. w krwi krążącej lub w szpiku przy jednoczesnej nieobecności klinicznych lub radiologicznych objawów przerzutów M1 – stwierdza się przerzuty odległe

[^] anatomiczną klasyfikację zaawansowania powinno się stosować wówczas, gdy nie są dostępne informacje na temat profilu molekularnego raka piersi; w przeciwnym razie należy stosować prognostyczną klasyfikację zaawansowania raka piersi;

* za naciekanie skóry nie uważa się: zaciągnięcia skóry, wciągnięcia brodawki i innych niewymienionych jako naciekanie.

Wśród badań pomocniczych stosowanych w celu rozpoznania raka piersi stosuje się wymienione w tabeli poniżej:

Tabela 7. Badania pomocnicze wykorzystywane w celu rozpoznania raka piersi.

Badanie pomocnicze	Charakterystyka
mammografia	podstawowe badanie służące do rozpoznania raka piersi, główne cechy zmiany, które powinny nasunąć podejrzenie raka piersi to: nieostro odgraniczone zagęszczenia tkanek miękkich, tworzące najczęściej tzw. guzki spikularne (nieregularny środek i liczna wypustki), które u blisko 90% świadczą o raku inwazyjnym oraz mikrozwapnienia, obecne w około 60% przypadków raka piersi, o złośliwym charakterze zmiany świadczą mikrozwapnienia linearne lub grudkowe, natomiast zwapnienia w obrębie skóry i naczyń lub duże, dobrze odgraniczone zwapnienia pierścieniowate, plamiste, okrągłe lub owalne nie sugerują rozpoznania raka piersi (<i>Krzemieński 2019</i>); badanie MMG (z ang. <i>mammography</i>) jest wykonywane w dwóch podstawowych projekcjach (skośnej i górno-dolnej) (<i>Jassem 2018</i>); przesiewowe wykonywanie mammografii jest zalecane przez większość towarzystw naukowych na świecie, rekomendacje te różnią się jednak w zakresie wieku, w którym powinno się rozpocząć i zakończyć badania kontrolne, a także częstotliwości ich wykonywania. W warunkach polskich realizowany jest program profilaktyki onkologicznej skierowany do pacjentek w wieku 50-69 lat, którym przysługuje bezpłatne badanie mammograficzne piersi co dwa lata (lub co rok jeśli występują czynniki ryzyka rozwoju raka piersi) (<i>MZ 2018</i>);

Badanie pomocnicze	Charakterystyka
USG	badanie stanowiące uzupełnienie mammografii. Ultrasonografia umożliwia diagnostykę różnicową torbieli i włókniakogruczolaków, przydatne do badania piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej (szczególnie u młodych kobiet), u których ocena mammografii jest utrudniona (<i>Krzemieński 2019</i>);
MRI	badanie obrazowe o największej czułości (około 95%), stosowane standardowo u kobiet z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka zachorowania na raka piersi (tj. chorych z mutacją genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>), a również o pacjentek z podejrzeniem raka piersi, które w przeszłości były poddane operacji plastycznej piersi (np. implantacja protezy). Rola MRI stopniowo się zwiększa, szczególnie ze względu na szczegółowe obrazowanie rozległości naciekania nowotworu w przypadku pacjentów, u których wcześniejsze badania (mammografia, USG) są rozbieżne. Ponadto, MRI znajduje zastosowanie w różnicowaniu wznowy miejscowej i nietypowych zmian popromiennych (<i>Krzemieński 2019</i>);
badanie patomorfologiczne	<p>klasyfikacja histologiczna raka piersi obejmuje dwa typy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rak przedinwazyjny – stanowiący około 20% przypadków, przewodowy (DCIS) i zrazikowy (LCIS); • rak inwazyjny (naciekający) – dotyczący około 80% chorych: inwazyjny bliżej nieokreślony (NOS, z ang. <i>not otherwise specified</i>), zrazikowy, rdzeniasty, śluzotwórczy, cewkowy, inne rzadkie typy. <p>Lepszym rokowaniem cechują się raki: rdzeniasty, śluzotwórczy i cewkowy. Rak zrazikowy charakteryzuje się trudnościami diagnostycznymi, ponieważ bardzo rzadko towarzyszą mu mikrozwapnienia (<i>Krzemieński 2019</i>);</p>
badania molekularne	mają na celu określenie podtypu raka: luminalny A, luminalny B, HER2+ nieluminalny oraz potrójnie ujemny. Powyższy podział jest podstawą nowoczesnych, zindywidualizowanych technologii leczenia systemowego (<i>Krzemieński 2019</i>);
badania laboratoryjne	możliwe oznaczenie markerów raka piersi jak np. CA 15.3 lub CEA, jednak powyższe badania nie są zaleca w rutynowej praktyce klinicznej (<i>Krzemieński 2019</i>).

Amerykańskie towarzystwo naukowe ACR (z ang. *American College of Radiology*) opracowało system oceny zmian w piersi znajdujący zastosowanie w opisie badań MMG, MRI i USG – system BIRADS (z ang. *Breast Imaging Reporting and Data System*). W celu ustalenia stopnia wiarygodności uzyskanego wyniku oprócz opisu badania obrazowego powinno się zawrzeć ponadto informacje o budowie piersi. Wg systemu ACR wyróżnia się 4 typy piersi:

- typ 1 – budowa tłuszczowa (tkanka tłuszczowa zajmuje > 75% piersi);
- typ 2 – budowa tłuszczowo-gruczołowa z rozproszonymi obszarami tkanki włóknisto-gruczołowej;
- typ 3 – budowa gruczołowo-tłuszczowa (tkanka gruczołowa stanowi 51-75% piersi, niska czułość badania MMG);
- typ 4 – budowa gruczołowa (tkanka gruczołowa stanowi > 75% piersi; czułość badania MMG bardzo niska) (*Jassem 2018*).

Ostateczne rozpoznanie raka piersi jest stawiane na podstawie badania histopatologicznego i jest warunkiem bezwzględny rozpoczęcia leczenia. Materiał do badania uzyskuje się drogą biopsji pod kontrolą mammografii, rezonansu magnetycznego lub USG, przed podjęciem leczenia pierwotnego. Najczęściej tkankę pobiera się poprzez biopsję gruboigłową, chociaż w niektórych przypadkach możliwe jest przeprowadzenie biopsji cienkoigłowej. W uzyskanym materiale oznacza się stan receptorów ER i PgR oraz ekspresję HER2 i Ki67, co może wskazywać na przebieg choroby i rokowanie. Wg klasyfikacji WHO dotyczącej zmian rozrostowych piersi wyróżnia się:

- łagodne zmiany rozrostowe;
- wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe (UDH, z ang. *usual ductal hyperplasia*);
- zmiany prekursorowe: rak przewodowy (DCIS, z ang. *ductal carcinoma in situ*), rak zrazikowy (LCIS, z ang. *lobular carcinoma in situ*); wg klasyfikacji WHO z 2012 roku wyróżnia się 3 podtypy LCIS: klasyczny, z martwicą oraz ze znaczną atypią (pleomorficzny, typowy dla DCIS, jednak bez charakterystycznej ekspresji e-kadheryn); rak zrazikowy nie jest typowym nowotworem, ani stanem przedrakowym, natomiast istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia naciekającego raka piersi;
- zmiany brodawkowe;
- naciekający rak piersi (*Jassem 2018*).

W tabeli poniżej przedstawiono uproszczoną klasyfikację WHO nowotworów piersi.

Tabela 8. Uproszczona klasyfikacja WHO nowotworów piersi (*Jassem 2018*).

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
Łagodne zmiany proliferacyjne	Gruźlica stwardniająca
	Gruźlica apokrynowa
	Blizna promienista/złożona zmiana stwardniająca
	Gruźlak cewkowy
	Gruźlak przewodowy
Wewnątrzprzewodowe zmiany proliferacyjne	Zwykła hiperplazja przewodowa
	Zmiany walcowatokomórkowe (w tym płaska atypia nabłonkowa)
	Atypowa hiperplazja przewodowa
Zmiany prekursorowe	Rak przewodowy <i>in situ</i> (DCIS)
	Neoplazja zrazikowa (rak zrazikowy <i>in situ</i> , atypowa hiperplazja zrazikowa)
	Rak zrazikowy <i>in situ</i> (LCIS)
Zmiany brodawkowe	Brodawczak wewnątrzprzewodowy:
	— z atypową hiperplazją
	— z rakiem przewodowym <i>in situ</i>
	— z rakiem zrazikowym <i>in situ</i>

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
	Wewnątrzprzewodowy rak brodawkowy Lity rak brodawkowy <i>in situ</i>
Naciekający rak piersi	Rak mikroinwazyjny Rak naciekający bez specjalnego typu – najczęstsza postać (70-80% raków naciekających) Rak naciekający zrazikowy – 10% Rak cewkowy Rak sitowaty Rak śluzowy Rak metaplastyczny Rak rdzeniasty (medularny)
Nowotwory mezenchymalne	Guzkowe zapalenie powięzi Naczyniak Mięsak naczyniowy
Nowotwory włóknistonabłonkowe	Gruzołakowłókniak Guz liściasty (łagodny, graniczny, złośliwy)

Ze względu na to, że wśród raków piersi tego samego typu histologicznego występują wyraźne różnice w zakresie cech biologicznych, w rozpoznaniu patomorfologicznym podaje się dodatkowo stopień histologicznej złośliwości (nie dotyczy to raka rdzeniastego i mikroinwazyjnego). Aktualnie, zgodnie z zaleceniami WHO i AJCC rekomenduje się ocenę histologicznej złośliwości na podstawie klasyfikacji Blooma-Richardsona-Scarffa w modyfikacji Elstona i Ellisa, przedstawionej w tabeli poniżej (*Jassem 2018*).

Tabela 9. Ocena stopnia histologicznej złośliwości (*Jassem 2018*).

Cecha	Wynik	Ostateczna ocena stopnia złośliwości obejmująca zsumowanie niniejszych wyników
Formowanie cewek i gruczołów	> 75%	1
	10 – 75 %	2
	< 10%	3
Pleomorfizm jądrowy (stopień atypii jądrowej)	małe, regularne, jednorodne	1
	umiarkowanie powiększone i niejednorodne	2
	wyraźnie pleomorficzne	3
Liczba figur podziału komórek raka	zależy od wielkości pola widzenia mikroskopu	1 – 3

Elementem oceny patomorfologicznej jest określenie przy użyciu IHC (z ang. *Immunohistochemistry*) ekspresji receptorów hormonalnych – ER (z ang. *estrogen receptor*) oraz PgR (z ang. *progesterone receptor*), a także stanu HER2 i Ki67. Powyższe badanie należy powtórzyć w przypadku wznowy lub przerzutu, ponieważ w trakcie progresji może dojść do zmiany stanu receptorów. Stan HER2 ocenia się za

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

pomocą 4-stopniowej skali zaproponowanej w 2013 roku przez komitet ASCO/CAP (z ang. *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists; Jassem 2018*). Obecnie obowiązuje modyfikacja algorytmu oceny HER2 ASCO/CAP z maja 2018 r. (*Wolff 2018 za: Marszałek 2018*). Aktualne zasady oceny ekspresji HER2 wg ASCO/CAP przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Zasady oceny ekspresji HER2 wg ASCO/CAP 2018 (*Wolff 2018 za: Marszałek 2018*).

Wynik oceny	Opis obserwowanych zmian	Interpretacja (stan HER2)
HER2 0	Brak reakcji lub reakcja błonowa nieciągła słaba lub ledwie widoczna i obecna w mniej lub równo 10% komórek nowotworowych	Wynik UJEMNY
HER2 1	Reakcja błonowa nieciągła słaba lub ledwie widoczna i obecna w powyżej 10% komórek nowotworowych	Wynik UJEMNY
HER2 2	Obecna ciągła błonowa reakcja o słabym lub o średnim nasileniu w więcej niż 10% komórek raka naciekającego	Wynik NIEJEDNOZNACZNY
HER2 3	Silna ciągła reakcja błonowa w powyżej 10% komórek nowotworowych	Wynik DODATNI

W przypadku uzyskania wyniku 2+, który jest niejednoznaczny (graniczny) wymagana jest ocena liczby kopii genu *HER2* metodą hybrydyzacji *in situ* np. FISH (z ang. *fluorescent in situ hybridization*) lub CISH (z ang. *chromogenic in situ hybridization*). W tabeli poniżej przedstawione kryteria oceny stanu receptora HER2 metodami hybrydyzacji *in situ* (*Marszałek 2018*).

Tabela 11. Algorytm decyzji diagnostycznych, po wykonaniu badań hybrydyzacji *in situ* (ISH, z ang. *in-situ hybridization*) wg ASCO/CAP 2018 (*Wolff 2018 za: Marszałek 2018*).

Algorytm decyzji diagnostycznych, po wykonaniu badań ISH				
ISH- sonda pojedyncza				
Średnia liczba kopii genu HER2 w komórce raka inwazyjnego	Dodatkowe badanie IHC	Wynik oceny		
< 4,0	-	UJEMNY		
≥ 4,0 i < 6,0	0 lub 1+	UJEMNY		
	2+	Należy wykonać ISH sondą podwójną		
	3+	DODATNI		
> 6,0	-	DODATNI		
ISH- sonda podwójna				
HER2/CEP17	Liczba kopii genu HER2	IHC z tego samego materiału	Ocena IHC łącznie z ISH	Wynik oceny
≥ 2	≥ 4,0	-	-	DODATNI
		3+	-	DODATNI
	< 4,0	2+	inny wynik ISH	DODATNI
				UJEMNY
			HER2/CEP17 ≥ 2, kopii HER2 < 4	UJEMNY + komentarz
	0 lub 1+	-	UJEMNY	
< 2	≥ 6,0	3+	-	DODATNI

Algorytm decyzji diagnostycznych, po wykonaniu badań ISH			
	2+	inny wynik ISH	DODATNI
		HER2/CEP17 < 2, kopii HER2 ≥ 6	DODATNI
≥ 4,0 i < 6,0	0 lub 1+	-	UJEMNY + komentarz
	3+	-	DODATNI
< 4,0	2+	inny wynik ISH	DODATNI
		HER2/CEP17 < 2, kopii HER2 ≥ 4,0 i < 6,0	UJEMNY + komentarz
	0 lub 1+	-	UJEMNY + komentarz
	-	-	UJEMNY

Ocena wskaźnika proliferacji Ki67 polega na określeniu odsetka jąder komórek raka wybarwionych przy zastosowaniu przeciwciał Ki67 w mikroskopie świetlnym. Aktualnie, nie ustalono kryterium dodatniego odczynu, ale zazwyczaj wartość odcięcia dla wysokiej proliferacji zawiera się w przedziale 20-29% (*Jassem 2018*).

Na podstawie oceny ekspresji powyższych receptorów wyróżnia się 5 biologicznych podtypów raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER2, bazalny i „typu normalnej piersi”, które w praktyce klinicznej zastępuje się ich surogatami opartymi na rutynowo ocenianych kryteriach patologicznych. W ten sposób możliwy jest podział raków na: luminalny typu A, luminalny typu B/HER2(-), luminalny typu B/HER2(+) oraz raki wyłącznie z ekspresją białka HER2, a także nie posiadające żadnych receptorów na powierzchni – raki potrójnie ujemne. W tabeli poniżej podsumowano definicje poszczególnych podtypów raka naciekającego (*Jassem 2018*). Docelową populację wnioskowanego programu lekowego stanowią chore na raka piersi o podtypie HER2-dodatnim.

Tabela 12. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów (*Jassem 2018*).

Cecha	Luminalny rak piersi					Potrójnie ujemny rak piersi
	Luminalny A	Luminalny B	HER2- dodatni			
			Luminalny HER2-dodatni	Nieluminalny HER2-dodatni		
ER	+	+	+	+	-	-
PgR	+	każdy	< 20%	każdy	-	-
HER2	-	-	-	+	+	-
Ki67	< 20%	≥ 20%	każdy	każdy	każdy	każdy

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia choroby, typu i stopnia zaawansowania oraz szybkiego wdrożenia skutecznego leczenia. Do najważniejszych czynników mających znaczenie rokownicze zalicza się: wielkość guza, typ histologiczny raka i stopień jego złośliwości, obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych oraz liczba węzłów zajętych przerzutami, stan ER i PR, naciekanie okółoguzowych naczyń chłonnych i żylnych, stan HER2, wskaźnik proliferacji Ki67 oraz podtyp biologiczny (*Jassem 2018*).

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 (*Krzemieniecki 2019*).

Odsetek 5-letnich przeżyć jest różny w zależności od stopnia zaawansowania: w I stopniu wynosi aż 95%, a w stopniu IV < 5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce oszacowano na 74% (*Krzemieniecki 2019*).

Docelową populację wnioskowanego programu lekowego stanowią chore na raka piersi o podtypie HER2-dodatnim.

Rak HER2-dodatni cechuje się agresywnym przebiegiem, wysokim indeksem proliferacji komórkowej i szczególną zdolnością do tworzenia przerzutów odległych (*Ferretti 2007*). Obecność nadmiernej ekspresji HER2 jest uznawana za niezależny zły czynnik rokowniczy raka piersi. W badaniu *Kennecke 2010* uwzględniono pacjentki z rozpoznaniem wczesnego raka piersi ustalonym w latach 1986-1992 (N = 3726). Mediana przeżycia chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego (*HER2 enriched* – ER-/PR-/HER2+) należała do najkrótszych i wyniosła 0,7 roku – w porównaniu z przeżyciem chorych na raka luminalnego A - 2,2 lata, luminalnego B - 1,6 roku i w grupie raka luminalnego/HER2 (ER+ i/lub PR+ i HER2+) – 1,3 roku. Jednocześnie należy podkreślić, że dane te pochodzą z okresu, gdy leki blokujące szlak HER2 nie były jeszcze stosowane w praktyce klinicznej.

2.5 Obraz kliniczny

Początkowy obraz raka piersi nierzadko jest bezobjawowy, a rozpoznanie schorzenia jest stawiane na podstawie badań obrazowych i histopatologicznych. W takim stadium nowotworu leczenie jest wysoce skuteczne, jednak rzadko wdrażane ze względu na niemy obraz kliniczny. Wraz z zaawansowaniem choroby pojawiają się objawy:

- wyczuwalny palpacyjnie guz piersi;
- zmiana kształtu, wielkości 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 pomarańczy”);
- poszerzenie żył skóry sutka;
- owrzodzenie skóry sutka;
- powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym (Krzemieniecki 2019).

U pacjentek z rozpoznaniem raka piersi, w zależności od stadium choroby, mogą pojawić się dolegliwości bólowe piersi, pleców i klatki piersiowej. Ponadto, u niektórych dochodzi do zakażenia gruczołu sutkowego, co skutkuje obrzękiem, zaczerwienieniem i ociepleniem okolicy piersi. Część chorych skarży się na ból mięśniowo-szkieletowy. Dane literaturowe wskazują na występowanie niespecyficznych objawów takich jak duszność, zmęczenie, osłabienie. Wraz z zaawansowaniem choroby dołączają się takie objawy jak utrata masy ciała, kaszel, ból w okolicy dołu pachowego oraz obrzęk górnych kończyn (szczególnie po zabiegach operacyjnych; Koo 2017).

Późniejsze objawy w raku przerzutowym w dużym stopniu zależą od miejsca przerzutowania. Przykładowo dla przerzutów do układu kostnego charakterystyczny jest ból w kościach, mogący ograniczać ruch i wybudzać chorą w nocy. Przerzuty do wątroby powodują utratę masy ciała, przewlekłe zmęczenie oraz uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej. Dodatkowymi objawami może być także utrata apetytu, żółtaczka oraz wodobrzusze. Przerzuty do płuc mogą wywoływać uczucie duszności, suchy kaszel, ból w klatce piersiowej lub uczucie ciężkości w tej okolicy. Typowymi symptomami rozsiewu nowotworu do mózgu są: ból głowy (często bardziej nasilony w godzinach porannych), nudności i wymioty. W zależności od lokalizacji przerzuty mogą dawać także objawy ogniskowe, wywoływać napady padaczki lub, rzadko, dezorientację i zmiany w osobowości (Cancer Australia 2020).

2.6 Epidemiologia

Rak piersi jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie¹ (biorąc pod uwagę obie płcie, jak i wyłącznie kobiety) – w 2020 roku zdiagnozowano ponad 2 miliony 200 tys. nowych przypadków, co stanowiło 11,7% nowotworów złośliwych rozpoznanych u obu płci i 24,5% nowotworów złośliwych zdiagnozowanych u kobiet. W tym samym roku na świecie odnotowano ponad 680 tys. zgonów spowodowanych rakiem piersi; nowotwór ten był 4. przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego. Chorobowość 5-letnia szacowana jest na 7,8 milionów osób z rozpoznaniem raka piersi na świecie (*GLOBOCAN 2020*). Chorują prawie wyłącznie kobiety, rak piersi u mężczyzn stanowi około 1% ogółu zachorowań na ten nowotwór (*Jassem 2020*).

Narażenie na raka piersi jest wielokrotnie wyższe w krajach rozwiniętych niż w krajach rozwijających się. W krajach rozwiniętych występuje połowa zachorowań, natomiast większość zgonów notuje się w krajach słabiej rozwiniętych (60%). W krajach członkowskich Unii Europejskiej w 2008 roku u ponad 330 tysięcy kobiet zdiagnozowano raka piersi, około 89 tysięcy zmarło z powodu tego nowotworu (*KRN – Epidemiologia 2021*).

Według danych z 2009 roku w Polsce częstość zachorowań na nowotwory piersi była o 35% niższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej (*KRN – Epidemiologia 2021*). W roku 2018 współczynnik zapadalności na raka piersi wśród kobiet wyniósł w Polsce 95,16 (współczynnik surowy) / 72,54 (standaryzacja na populację Europy) na 100 tys. (*KRN – Raporty 2021*). Natomiast oszacowany w Mapach Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia współczynnik zapadalności rejestrowanej (dla obu płci) w 2016 roku wynosił 62,8 / 100 tys. ludności (*MPZ 2018*).

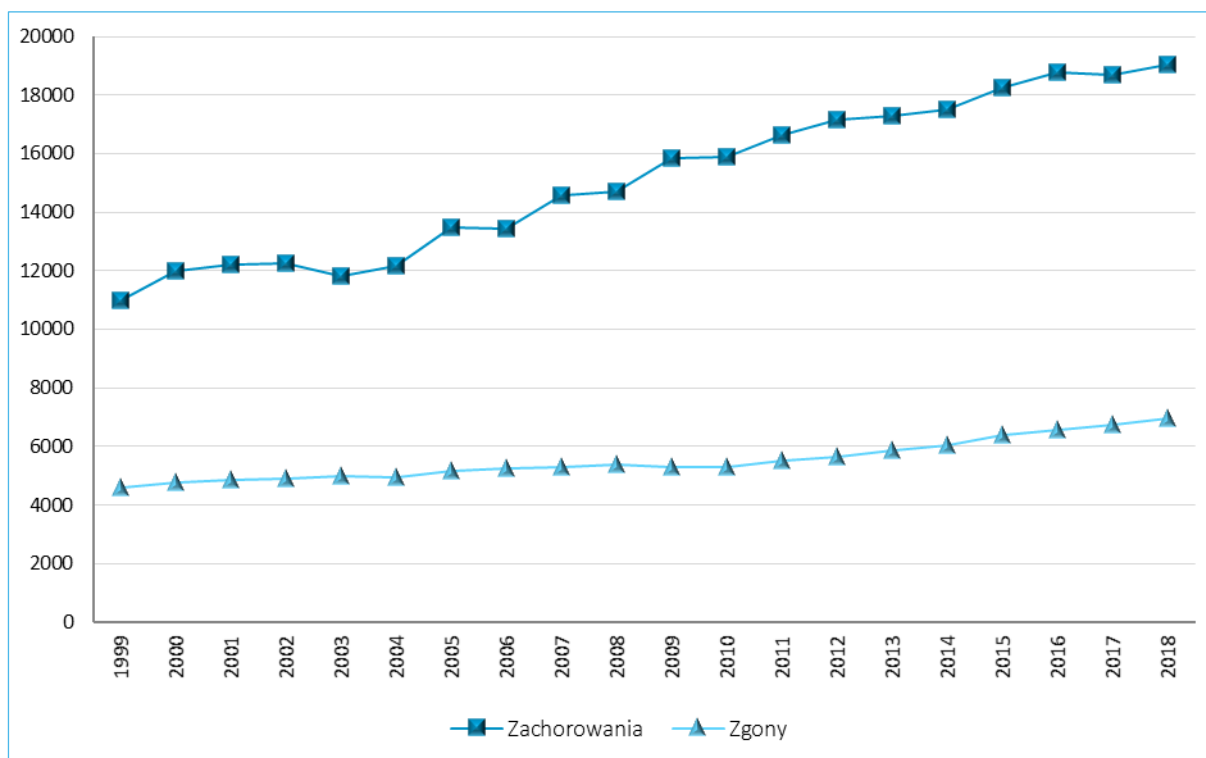
W roku 2018 współczynnik umieralności na raka piersi wśród kobiet w Polsce wyniósł 34,77 (współczynnik surowy) / 21,70 (standaryzacja na populację Europy) na 100 tys. (*KRN – Raporty 2021*). Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych piersi występuje po 50 roku życia (90%), przy czym odsetek zgonów w kolejnych 5-letnich grupach wiekowych utrzymuje się na podobnym poziomie (około 10% zgonów). Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu systematycznie wzrasta wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych. Wzrost umieralności utrzymywał się w Polsce do połowy lat 80. XX wieku, po czym nastąpiła stabilizacja współczynników na poziomie 15-16/10⁵. Od połowy lat 90. ubiegłego wieku obserwowano spadek umieralności z powodu raka piersi. Niemniej, w pracy opublikowanej w marcu

¹ Cytowany ranking jest tworzony z wykluczeniem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry.

2019 roku (*Malvezzi 2019*) na podstawie danych WHO i Eurostatu stwierdzono, że o ile trendy dotyczące umieralności na raka piersi są korzystne w 5 na 6 analizowanych krajów Unii Europejskiej, o tyle dla Polski stwierdzono tendencję przeciwną, w postaci wzrostu rozważanego wskaźnika. Autorzy analizy prognozują dla Polski wzrost umieralności do 2019 roku 6,1% względem notowanej w latach 2010-2014 (*Malvezzi 2019*).

Głównym źródłem polskich danych jest Krajowy Rejestr Nowotworów, zgodnie z którym w 2018 r. rak piersi był pierwszym pod względem zachorowalności oraz drugim pod względem umieralności nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet w Polsce. W 2018 roku, u obu płci, zarejestrowano 19 023 nowych zachorowań na raka piersi i 6970 zgonów z powodu tego nowotworu (*KRN – Raporty 2021*). Dla uwidocznienia trendu w zachorowaniach i zgonach z powodu tej jednostki chorobowej na wykresie poniżej przedstawiono dane z lat 1999-2018.

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi w Polsce (w latach 1999-2018), u obu płci (*KRN – Raporty 2021*).



Wyższą zachorowalność na raka piersi, szacowaną z udziałem danych Narodowego Funduszu Zdrowia (zapadalność rejestrowana) podaje publikacja Ministerstwa Zdrowia: Mapy Potrzeb Zdrowotnych: 24,1 tys. przypadków z 2016 roku. W tej samej publikacji chorobowość rejestrowaną na dzień 31.12.2016, uwzględniającą zachorowania od 2009 roku, oszacowano na 243,8 tys. osób (*MPZ 2018*).

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Wykonane przez Zakład Epidemiologii Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie prognozy dotyczące zapadalności na raka piersi w Polsce na lata 2010-2025, przedstawione w publikacji *Didkowska 2009*, wskazują na zwiększanie się zachorowalności na nowotwory piersi we wszystkich grupach wiekowych, z największym wzrostem w grupie kobiet między 50. a 69. rokiem życia. Przewidywana na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowalność na raka piersi w 2020 wyniesie ok. 19,4 tys. przypadków i ok. 21,1 tys. przypadków w roku 2025 (*Didkowska 2009*). Natomiast zgodnie z prognozami Ministerstwa Zdrowia (wg wariantu „uśrednionego”) w 2022 r. w Polsce zapadalność rejestrowana będzie wynosiła 25,3 tys. i do 2031 r. wzrośnie do 27,1 tys. (wzrost o 7,1 %) (*MPZ 2018*).

W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia) ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej populacji docelowej programu. Niemniej populacja wnioskowana dla leku Phesgo jest tożsama z populacją, w której obecnie refundowana jest terapia skojarzona pertuzumabem z trastuzumabem. Podstawę oszacowania przewidywanego zużycia leku i związanych z nim przyszłych wydatków płatnika publicznego mogą zatem stanowić dane publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia dotyczące rzeczywistego stosowania pertuzumabu w programie leczenia raka piersi (B.9). Oszacowanie przewidywanej populacji wnioskowanego programu lekowego zaprezentowano w rozdziale 4.

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

W ocenie społecznych i ekonomicznych konsekwencji rozpatrywanego problemu zdrowotnego należy mieć na uwadze, że nowotwory piersi należą (razem z nowotworami szyjki macicy i jajnika) do najczęstszych pod względem zachorowalności i umieralności chorób nowotworowych stwierdzanych u kobiet młodych, tj. w wieku 22-44 lat. Ocenia się, że straty gospodarcze zachorowań i zgonów wśród osób młodych są względnie wysokie, m.in. z uwagi na straty związane z niewytworzoną produkcją, która mogłaby być zrealizowana w sytuacji ograniczenia skali choroby (*Nojszewska 2016*).

W 2016 roku opublikowano raport z oceny uwzględniającej szeroki zakres kosztów związanych z nowotworami kobiecymi, w tym rakiem piersi: *Nojszewska 2016*. Celem wspomnianej analizy było oszacowanie całkowitego obciążenia ekonomicznego, którego doświadcza społeczeństwo w związku z nowotworami kobiecymi (rak piersi, jajnika i macicy), poprzez identyfikację, pomiar i wycenę kosztów wspomnianych chorób. Raport został przygotowany w oparciu o metodę analizy kosztów choroby (ang. *cost-of-illness*) i obejmował 5-letni okres, od 2010 do 2014 roku. Analiza miała charakter retrospektywny i była

oparta o dane dotyczące chorobowości. W szacowaniu kosztów przyjęto podejście „z góry na dół”, tj. szacowanie z wykorzystaniem zagregowanych danych epidemiologicznych i dotyczących zużycia świadczeń zdrowotnych. W raporcie uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne (wydatki NFZ) oraz koszty pośrednie, będące odzwierciedleniem strat gospodarczych wywołanych zmniejszeniem możliwości świadczenia pracy przez osoby chore i ich opiekunów, czego efektem jest zmniejszenie produkcji w gospodarce. Dokonano również oceny skutków analizowanych nowotworów (w tym raka piersi) dla sektora finansów publicznych.

Wyniki analizy kosztów raka piersi *Nojszewska 2016* przedstawiono w tabeli poniżej. Z uwagi na fakt, że poszczególne skutki pieniężne stanowiące koszt gospodarczy choroby dla społeczeństwa należą do różnych kategorii ekonomicznych i nie jest właściwe ich proste sumowanie, w tabeli zestawiono wszystkie rodzaje kosztów.

Tabela 13. Zestawienie wszystkich rodzajów kosztów gospodarczych dla społeczeństwa spowodowanych rakiem piersi (ICD-10: C50) w Polsce, w latach 2010-2014 [mln zł] (na podst. *Nojszewska 2016*).

Kategoria kosztów	2010	2011	2012	2013	2014
Koszty bezpośrednie [mln zł]					
Wydatki NFZ	521,3	478,7	489,1	518,5	543,8
Koszty pośrednie [mln zł]					
Absenteizm chorych	359,8	408,9	461,7	486,2	527,0
Prezenteizm chorych	206,8	227,5	220,5	213,3	221,3
Absenteizm opiekunów	1,4	1,6	1,7	1,8	2,0
Prezenteizm opiekunów	479,8	515,7	538,4	544,2	552,1
Niesprawność do pracy	823,7	782,7	908,5	993,3	972,4
Przedwczesne zgony	624,2	672,2	648,3	724,1	794,4
Skutki dla sektora finansów publicznych [mln zł]					
Renty	147,1	145,7	141,7	155,0	126,0
Zasiłki chorobowe	42,8	47,1	51,6	56,7	59,8
Świadczenia rehabilitacyjne	16,6	24,5	36,7	39,8	44,6
Rehabilitacja lecznicza	1,0	1,4	1,8	2,6	3,2
Renty socjalne	0,2	0,2	0,3	0,4	0,8
Utracone dochody PIT	110,1	112,8	121,3	131,7	138,1
Utracone dochody CIT	51,7	51,5	53,4	53,9	53,7
Utracone dochody z akcyzy	95,8	98,0	102,6	108,2	111,2
Utracone dochody z VAT	187,0	196,0	203,1	211,8	216,0

Kategoria kosztów	2010	2011	2012	2013	2014
Utracone składki na ubezpieczenie społeczne	298,7	319,4	354,3	389,3	406,6
Utracone składki na ubezpieczenie zdrowotne	95,5	97,7	103,5	110,6	115,0

Z przedstawionych wyliczeń wynika, że największe koszty ponoszone przez społeczeństwo polskie z powodu raka piersi należą do kategorii kosztów pośrednich i są to koszty wynikające z niesprawności do pracy (972,4 mln zł w 2014 r.), przedwczesnych zgonów (794,4 mln zł w 2014 r.), prezenteizmu opiekunów (552,1 mln zł w 2014 r.) oraz absenteizmu chorych (527,0 mln zł w 2014 r.). Koszty w każdej z wymienionych kategorii przekraczają całkowite roczne wydatki poniesione na leczenie raka piersi przez NFZ (543,8 mln zł w 2014 r.). Ponadto w większości z analizowanych kategorii notowano wzrost kosztów w rozpatrywanym, 5-letnim przedziale czasowym, z wyjątkiem wykazujących trend spadkowy wydatków na renty.

W kontekście uzyskanych wyników autorzy prezentowanego raportu zwracają uwagę na następujące kwestie:

- oszacowane kwoty pokazują jak duży jest wymiar pieniężny spowodowany tym, że coraz więcej osób choruje na analizowane tu choroby nowotworowe (w tym przede wszystkim raka piersi);
- zmiany kosztów są skutkami decyzji politycznych dotyczących np. restrykcji w przyznawaniu rent inwalidzkich skutkujących w zmniejszeniu tego rodzaju transferu, podczas gdy zwiększa się zachorowalność i chorobowość; prowadzi to do poczucia krzywdy społecznej i rodzi pytanie o rolę polityki społecznej;
- decyzje o wyborze procedur medycznych (do finansowania ze środków publicznych) powinny być podejmowane z perspektywy długiego, a nie krótkiego okresu czasu, z uwzględnieniem problemu zamienności (ang. *trade-off*);
- tańsze leczenie przekładające się na mniejszą skuteczność medyczną, a więc niższe koszty bezpośrednie (korzyść z punktu widzenia okresu krótkiego) oznacza dłuższą absencję, w tym także opiekunów nieformalnych, większą liczbę osób niezdolnych do pracy oraz więcej przedwczesnych zgonów, a więc wyższe koszty pośrednie (stratę z punktu widzenia okresu długiego);
- koszty pośrednie są zdecydowanie wyższe od bezpośrednich, a więc rachunek ekonomiczny pokazuje, że jest to strata dla gospodarki i całego społeczeństwa także zmniejszająca zasoby na leczenie chorych (*Nojszewska 2016*).

We wnioskach podkreślano rolę właściwej polityki zdrowotnej, którą należy prowadzić z perspektywy społecznej, w perspektywie długofalowej. Według autorów analiza podejmowanie decyzji jedynie z perspektywy płatnika i to w krótkim okresie, skutkuje dążeniem do minimalizacji bieżących wydatków na leczenie, czyli kosztów bezpośrednich, co doprowadza do dynamicznego wzrostu kosztów gospodarczych, które, jak wynika z obliczeń, stanowią wielokrotność samych kosztów leczenia. Poza uwzględnionymi w analizie kosztami wymiernymi należy także mieć na uwadze konieczność ograniczania cierpienia chorych i ich rodzin (Nojszewska 2016).

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Chore na raka piersi doświadczają, w wielu aspektach, obniżenia jakości życia (QoL) związanej ze zdrowiem, w porównaniu do populacji ogólnej (Lindgren 2007, Gokgoz 2011). Rozpoznanie raka piersi związane jest z częstszym występowaniem zmęczenia, dysfunkcji życia seksualnego, niepłodności oraz stresu i zaburzeń psychicznych (Radice 2003, Grabsch 2006, Mehnert 2007, Paskett 2007, Kim 2007, Azim 2011). U chorych z tym nowotworem jakość życia wykazuje związek z etapem leczenia – stosowanie chemioterapii powoduje obniżenie QoL w związku występowaniem niepożądanych działań leczenia, takich jak biegunka, objawy systemowe, łysienie, dysfunkcje seksualne i zmęczenie. Ustąpieniu objawów toksyczności po ukończeniu leczenia towarzyszy poprawa QoL (Arndt 2006, Montazeri 2008).

Związane z diagnozą raka piersi dolegliwości psychiczne mogą utrzymywać się długo po ukończeniu leczenia (Hegel 2006, Karakoyun-Celik 2010, Stanton 1993). Wykazano przy tym, że zaniedbywanie emocjonalnych potrzeb osób z chorobami nowotworowymi prowadzi do zwiększenia zużycia zasobów opieki zdrowotnej, m.in. częstszych wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i dłuższych hospitalizacji (Carlson 2004).

Mediana wieku chorych w momencie rozpoznania HER2-dodatniego raka piersi przypada na ok. połowę piątej dekady życia, jest więc o ok. 5 lat niższa niż w szerszej populacji chorych z nowotworem złośliwym piersi (Neven 2008, Kwan 2009). Choroba ta często dotyka zatem kobiety w okresie ich największej aktywności zawodowej (Barnay 2016, de Boer 2008).

Zachorowanie na raka piersi stanowi także istotne obciążenie dla opiekunów chorej. Ujemny wpływ na jakość życia opiekunów wynika z zagrażającej życiu natury choroby, jak i niepokojących skutków ubocznych stosowanych terapii (Buković 2005). Ponad 60% opiekunów osoby chorej na raka piersi doświadcza

lęku, a ponad 40% – depresji, przy czym mniej niż jedna czwarta z nich otrzymuje odpowiednie wsparcie (Cardy 2006).

Nieoptymalne leczenie raka piersi zwiększa ryzyko nawrotu choroby. Oczekiwana długość życia kobiet w krajach rozwiniętych przekracza obecnie 80 lat. Nawrotowy rak piersi odpowiada za utratę przeciętnie około 20 lat życia na pacjentkę (Neven 2008, Kwan 2009). Co więcej, nawrót raka piersi związany jest ze zwiększeniem częstości wizyt w szpitalach i interwencji medycznych, co również pogarsza jakość życia chorych (Montero 2012).

2.9 Leczenie

2.9.1 Leczenie wczesnego HER2-dodatniego raka piersi

Leczenie raka piersi we wczesnym stadium podejmowane jest z założeniem wyleczenia. Wybór metod leczenia, miejscowego lub systemowego, w poszczególnych stopniach zaawansowania raka piersi opiera się na licznych czynnikach, w tym ocenie klinicznej i patomorfologicznej, z uwzględnieniem typu histologicznego i stopnia złośliwości nowotworu, ekspresji receptorów hormonalnych (ER/PgR) i Ki67 oraz stanu HER2, zaawansowania w obrębie guza pierwotnego oraz pachowych węzłów chłonnych, stanu menopauzalnego i wieku chorej, stanu sprawności, przebytych i współistniejących chorób oraz ich leczenia, a także preferencji samych chorych (Jassem 2020).

Zasady leczenia wczesnego, inwazyjnego, HER2-dodatniego raka piersi opisano poniżej na podstawie aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK; Jassem 2020). Rekomendacje przytoczono w niezmienionym brzmieniu, z uwzględnieniem jakości dowodów naukowych oraz klasy (siły) rekomendacji [w nawiasach kwadratowych]. Zastosowaną w wytycznych klasyfikację siły zaleceń i jakości dowodów naukowych zamieszczono w załączniku 10.1.

LECZENIE CHORYCH W STOPNIACH I i II: Leczeniem z wyboru chorych na wczesnego raka piersi jest usunięcie zmiany miejscowej, uzupełnione RT [I, A]. Konieczna jest staranna ocena marginesów chirurgicznych. Zabieg oszczędzający uważa się za doszczętny, jeżeli w badaniu histopatologicznym nie stwierdza się komórek nowotworowych w wybarwionej tuszem powierzchni wyciętej zmiany [II, B]. Jeśli pierwszy zabieg okazał się niedoszczętny, w zależności od sytuacji klinicznej należy go poszerzyć lub wykonać amputację [II, A]. Jeśli istnieje potrzeba poprawienia efektu estetycznego lub uzyskania symetrii kształtu obu piersi, równocześnie z usunięciem guza można wykonać korektę piersi lub zabieg plastyczny drugiej

piersi [IV, B]. Amputację piersi należy wykonać w przypadku przeciwwskazań do leczenia oszczędzającego lub braku zgody na takie leczenie [II, B]. Leczenie operacyjne po indukcyjnym leczeniu systemowym powinno odpowiadać ogólnym zasadom leczenia raka piersi [II, A]. U chorych, u których planowane jest leczenie oszczędzające po indukcyjnym leczeniu systemowym, przed jego rozpoczęciem konieczne jest oznakowanie położenia guza [IV, A].

ZABIEGI W OBRĘBIE REGIONALNYCH WĘZŁÓW CHŁONNYCH: Biopsję węzła wartowniczego (SLNB, z ang. *Sentinel Lymph Node Biopsy*) należy wykonywać u chorych na wczesnego raka piersi, u których przed operacją nie stwierdza się przerzutów w pachowych węzłach chłonnych [I, A]. Jeśli węzły wartownicze nie są zajęte przerzutami lub w 1–2 węzłach wartowniczych obecne są mikroprzerzuty, nie ma wskazań do dalszego miejscowego leczenia obszarów węzłowych [I, B]. U chorych z cechą T1 lub T2 cN0 i przerzutami w 1–2 węzłach wartowniczych, które nie otrzymały wcześniej leczenia systemowego, od limfadenektomii można odstąpić w przypadku leczenia oszczędzającego z zastosowaniem RT całej piersi [I, B]. U chorych z przerzutami w 1–2 węzłach wartowniczych poddanych amputacji piersi lub zabiegowi oszczędzającemu alternatywą dla limfadenektomii pachowej jest RT pachy [I, A]. U chorych z wyjściową cechą cN0 otrzymujących przedoperacyjne leczenie systemowe SLNB można wykonać przed lub po jego zakończeniu [II, B]. SLNB można wykonać u chorych z wyjściową cechą pN+ (ocenioną na podstawie biopsji cienko- lub gruboigłowej), u których pod wpływem przedoperacyjnego leczenia systemowego uzyskano całkowitą remisję kliniczną zmian węzłowych, przy czym w tym przypadku konieczne są ocena co najmniej 3 węzłów chłonnych oraz zastosowanie podwójnego znakowania węzłów wartowniczych [III, B]. Jeśli u chorych z wyjściowym zajęciem pachowych węzłów chłonnych po przedoperacyjnym leczeniu systemowym nie stwierdza się przerzutów w węzłach wartowniczych, nie ma potrzeby wykonywania limfadenektomii; należy ją natomiast wykonać w każdym wypadku przetrwałych przerzutów w węzłach chłonnych [II, B]. Limfadenektomię pachową powinno się wykonywać u chorych z kliniczną obecnością przerzutów w węzłach chłonnych (cecha cN+), z przeciwwskazaniami do wykonania SLNB lub jeśli nie udało się zidentyfikować węzłów wartowniczych [II, B].

RADIOTERAPIA POOPERACYJNA: Radioterapia (RT) pooperacyjna stanowi niezbędną składową leczenia chorych poddanych operacji z zachowaniem piersi [I, A]. W RT pooperacyjnej raka piersi zaleca się dawkę 40 Gy w 15 frakcjach w ciągu 3 tygodni [I, A] lub (u chorych po zabiegu oszczędzającym) 26 Gy w 5 frakcjach w ciągu 1 tygodnia (wyłącznie u chorych napromienianych bez obszarów węzłowych, pod warunkiem uzyskania wysokiej homogenności dawki) [I, B]. U chorych o podwyższonym ryzyku wznowy na

łożę po wyciętym guzie należy podać dodatkową dawkę (*boost*) 10–15 Gy (wiązka fotonowa lub elektro- nowa w 4–8 frakcjach lub brachyterapia) [I, A]. Z postępowania tego można zrezygnować w grupach o niskim ryzyku nawrotu (doszczętnie wycięty guz w stopniu T1, G1–2 bez rozległego komponentu DCIS oraz wiek powyżej 50. rż.) [II, B]. U chorych z bardzo niskim ryzykiem nawrotu alternatywą dla RT całej piersi jest zastosowanie RT części piersi [II, B]. Radioterapię po amputacji należy zastosować: u wszystkich chorych z cechą T4 lub z obecnością przerzutów w co najmniej 4 pachowych węzłach chłonnych [I, A]; u chorych z przerzutami w 1–3 węzłach pachowych, zwłaszcza jeśli towarzyszą im inne niekorzystne czynniki (wiek do 40 lat, HR–, G3 lub naciekanie naczyń limfatycznych) [II, B]; w przypadku wąskich (< 1 mm) marginesów chirurgicznych [III, B]; u chorych z cechą T3N0 i dodatkowymi czynnikami ryzyka [III, B]. Napromieniany obszar po amputacji powinien zawsze obejmować ścianę klatki piersiowej, a u chorych z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych – także regionalne węzły chłonne [II, A]. U chorych po limfadenektomii pachowej przeciwwskazane jest rutynowe napromienianie jamy pachowej [II, B]. Napromienianie węzłów zamostkowych można zastosować u chorych z przyśrodkowym lub centralnym umiejscowieniem guza i równoczesnym zajęciem przerzutami pachowych węzłów chłonnych [II, B]. Wskazania do RT okolic węzłowych u osób poddanych zabiegom oszczędzającym są takie same jak u chorych po amputacji piersi [I, A]. W RT pooperacyjnej zaleca się trójwymiarowe planowanie na podstawie obrazów TK wykonanej w pozycji terapeutycznej, a przy lewostronnej lokalizacji zmian – z zastosowaniem techniki na głębokim wdechu lub w pozycji na brzuchu [II, B]. Uzupełniającą RT należy przeprowadzić po zakończeniu uzupełniającej CHT [II, B]. Uzupełniającą RT można stosować równocześnie z uzupełniającą HT i leczeniem trastuzumabem [II, B]. RT jest bezwzględnie przeciwwskazana podczas ciąży [IV, A].

OKOŁOOPERACYJNE LECZENIE SYSTEMOWE: Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można – w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej – stosować przed operacją lub po jej przeprowadzeniu [I, A]. Przed rozpoczęciem przedoperacyjnego leczenia systemowego konieczne są ustalenie pełnego rozpoznania histopatologicznego, oznaczenie ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki67 oraz ocena zaawansowania nowotworu [IV, A]. Przedoperacyjne leczenie systemowe należy zastosować w stopniach zaawansowania IIB i III oraz rozważyć w II stopniu z cechą \geq T2 lub N1, zwłaszcza w podtypach trójjemnym oraz HER2+, a także w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu leczenia miejscowego [II, B]. Pooperacyjne leczenie systemowe należy, w miarę możliwości, rozpocząć w ciągu 4–6 tygodni od operacji (szczególnie w przypadku raka trójjemnego) [III, C]. Rodzaj okołoooperacyjnego leczenia systemowego zależy od biologicznego podtypu raka [I, A]. W rakach HER2+ u więk-

szości chorych należy zastosować CHT w skojarzeniu z leczeniem anty-HER2 [I, A], a w przypadku równoczesnej cechy HR+ — dodatkowo z późniejszą HT [II, A]. Nie należy stosować równocześnie uzupełniającej CHT i HT [I, A], z wyjątkiem analogów LHRH podawanych w celu zmniejszenia ryzyka przedwczesnej menopauzy i utraty płodności [I, A].

- Hormonoterapia (HT):** Podstawowym lekiem hormonalnym u chorych przed menopauzą jest tamoksyfen przyjmowany przez 5–10 lat [I, A]. U chorych, u których w trakcie leczenia tamoksyfenem doszło do potwierdzonej biochemicznie menopauzy, można kontynuować HT z zastosowaniem inhibitorów aromatazy (IA) [I, B]. Przedłużenie stosowania HT powyżej 5 lat można zastosować u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych [II, B]. U chorych przed menopauzą nie należy stosować IA bez równoczesnej supresji jajników [III, A]. U chorych z menopauzą wywołaną leczeniem systemowym należy regularnie monitorować stężenie hormonów płciowych [III, B]. Zastosowanie analogu GnRH w połączeniu z tamoksyfenem lub eksemestaniem jest uzasadnione u chorych w wieku <35 lat, a także u chorych, u których wcześniejsza uzupełniająca CHT nie wywołała menopauzy [I, B]. U chorych w wieku rozrodczym zastosowanie analogów GnRH w trakcie okołoperacyjnej CHT zmniejsza ryzyko przedwczesnej menopauzy i utraty płodności [I, B]. W HT pooperacyjnej chorych po menopauzie stosuje się tamoksyfen przez 5–10 lat, IA lub sekwencję tych leków [I, A]. Względny przeciwwskazaniem do stosowania tamoksyfenu są żylny zespół zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie i żylaki kończyn dolnych [II, B]. U chorych leczonych tamoksyfenem należy unikać równoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów enzymu CYP2D6, zwłaszcza leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny – fluoksetyny, paroksetyny, fluwoksaminy i sertraliny [III, A]. Jeśli istnieją wskazania do stosowania tej grupy leków, najbezpieczniejszym spośród nich jest wenlafaksyna [III, B]. Z wyjątkiem chorych o niskim ryzyku nawrotu HT pooperacyjna powinna przynajmniej w części zawierać IA [II, B]. Względny przeciwwskazaniem do stosowania IA jest osteoporoza [II, B]. W HT pooperacyjnej IA można stosować od początku oraz po 2–3 lub 5 latach leczenia tamoksyfenem [I, A]. Przedłużenie HT powyżej 5 lat należy rozważyć u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych [II, B]. Nie ma dostatecznego uzasadnienia dla rutynowego leczenia IA dłużej niż przez 5 lat [I, B].
- Chemioterapię (CHT):** Okołoperacyjną CHT należy stosować przez 3–6 miesięcy (4–8 cykli) [I, A]. U większości chorych w CHT przedoperacyjnej i pooperacyjnej zaleca się sekwencyjne stosowanie wielolekowych schematów opartych na antracyklinach i taksoidach [I, A]. U chorych z grup pośredniego ryzyka (HR+, N0) wystarczające może być podanie 4 cykli CHT (AC, EC lub

TC) [I, B]. Nie zaleca się jednoczesowego stosowania antracyklin i taksoidów (np. AT, TAC) [III, B]. W leczeniu okołoperacyjnym nieuzasadnione jest stosowanie schematów zawierających fluorouracyl (np. FAC czy FEC) [I, B]. U chorych na raka HR– i luminalnego B, zwłaszcza w młodym wieku, wskazane jest skrócenie przerw pomiędzy cyklami CHT zawierającej antracykliny (tzw. schematy *dose-dense*) [I, B]. W leczeniu okołoperacyjnym nosicielek mutacji BRCA 1/2 nie zaleca się stosowania pochodnych platyny, natomiast chore te, oprócz antracyklin i taksoidów, powinny otrzymać cyklofosfamid [II, C]. Zaplanowaną CHT przedoperacyjną, niezależnie od stopnia regresji guza, należy podać w całości przed zabiegiem, nie należy jej dzielić na okres przed operacją i po niej [III, B]. Jeśli w trakcie CHT przedoperacyjnej dojdzie do progresji, należy rozważyć wykonanie operacji, zastosowanie radykalnej RT lub innego schematu CHT, potencjalnie niewykazującego krzyżowej oporności z zastosowanym pierwotnie [III, C]. U chorych na raka trójjemnego lub luminalnego B, u których po zastosowaniu przedoperacyjnej CHT nie uzyskano pCR, należy rozważyć podanie po operacji 6–8 cykli kapecytabiny [I, B]. Wszystkie chore przed menopauzą, u których przewiduje się zastosowanie CHT, powinny zostać poinformowane o jej potencjalnym wpływie na płodność oraz o metodach zmniejszających to ryzyko [III, A].

- **Leczenie anty-HER2:** W leczeniu okołoperacyjnym chorych z cechą HER2+ zaleca się kojarzenie CHT z leczeniem anty-HER2 podawanym łącznie przez rok, jeśli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia działań niepożądanych o istotnym znaczeniu klinicznym [I, A]. W uzasadnionych przypadkach można rozważyć skrócenie leczenia anty-HER2 do 6 miesięcy [I, B]. Trastuzumab należy podawać dożylnie co 3 tygodnie (w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg) lub podskórnie (w stałej dawce 600 mg co 3 tygodnie) [I, A]. Aby zmniejszyć ryzyko kardi toksyczności, zaleca się sekwencyjne stosowanie antracyklin i trastuzumabu, a w przypadku leczenia równoczesnego — zastosowanie schematów niezawierających antracyklin (TC, PC) [I, A]. U chorych otrzymujących sekwencyjne schematy zawierające antracykliny, a następnie taksoidy leczenie anty-HER2 należy rozpocząć równocześnie z rozpoczęciem stosowania taksoidów [I, B]. Leczenie anty-HER2 można stosować równocześnie z CHT niezawierającą antracyklin, na przykład skojarzeniem docetakselu i karboplatyny [I, B]. U chorych z grupy wysokiego ryzyka w leczeniu przedoperacyjnym można rozważyć tzw. podwójną blokadę z użyciem trastuzumabu i pertuzumabu w skojarzeniu z CHT [I, B]. U chorych, u których po leczeniu przedoperacyjnym zawierającym skojarzenie CHT z trastuzumabem lub trastuzumabem i pertuzumabem nie uzyskano pCR, po operacji należy zastosować T-DM1 [I, A]. U chorych z cechą N+ w leczeniu pooperacyjnym można rozważyć tzw. podwójną blokadę z użyciem trastuzumabu i pertuzumabu [I,

C]. U chorych w stopniu T1N0 w leczeniu pooperacyjnym wystarczające jest podanie wyłącznie paklitakselu (80 mg/m² co tydzień przez 12 tygodni) w skojarzeniu z trastuzumabem przez 12 miesięcy [II, B]. U chorych HR+ otrzymujących CHT i leczenie anty-HER2 bezpośrednio po zakończeniu CHT należy rozpocząć HT [II, B]. Nie ma przeciwwskazań do kojarzenia leczenia anty-HER2 z pooperacyjną RT lub HT [II, B]. Trastuzumab jest przeciwwskazany u chorych z udokumentowaną niewydolnością serca lub frakcją wyrzutową lewej komory <50% [II, A]. W trakcie leczenia anty-HER2 należy co 3 miesiące oceniać wydolność mięśnia sercowego [III, A]. W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności serca należy przerwać leczenie anty-HER2 i zastosować standardowe leczenie farmakologiczne [III, B].

- **Leczenie uzupełniające chorych w ciąży:** W II i III trymestrze ciąży w okołooperacyjnej CHT można względnie bezpiecznie stosować antracykliny, leki alkilujące oraz taksoidy [III, B]. W czasie całej ciąży przeciwwskazane jest stosowanie RT, antymetabolitów, HT i leczenia anty-HER2 [III, A].
- **Uzupełniające leczenie chorych w starszym wieku:** Wiek metrykalny nie powinien być kryterium wyboru leczenia. Rodzaj i intensywność terapii należy dostosować do zaawansowania nowotworu i jego typu, wieku biologicznego, obecności schorzeń towarzyszących i preferencji chorych [II, A]. U chorych w starszym wieku w dobrym stanie ogólnym, u których istnieją wskazania do CHT, zaleca się stosowanie standardowych schematów wielolekowych w pełnych należnych dawkach [II, A].
- **Uzupełniające leczenie chorych na raki piersi o tzw. specjalnych typach histologicznych:** Leczenie chorych na raki o tzw. specjalnym typie histologicznym powinno się odbywać na takich samych zasadach jak w przypadku pozostałych raków piersi [III, B]. W niektórych rzadkich podtypach można odstąpić od CHT [III, B].
- **Leczenie uzupełniające raka piersi u mężczyzn:** W HT uzupełniającej u mężczyzn należy podawać tamoksyfen przez 5–10 lat [III, A]. Pozostałe zasady leczenia uzupełniającego są identyczne jak dla raka piersi u kobiet [III, A].
- **Ukryty rak piersi:** Leczenie z wyboru ukrytego raka piersi (obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, bez klinicznych cech obecności pierwotnego ogniska w piersi] obejmuje usunięcie pachowych węzłów chłonnych i amputację lub napromienianie piersi [III, B].

LECZENIE CHORYCH W STOPNIACH IIB (T3N0) I III („MIEJSCOWO ZAAWANSOWANY RAK PIERSI”): Przed rozpoczęciem leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi oprócz rutynowych badań

stosowanych we wczesnym raku piersi należy wykonać badania obrazowe płuc, jamy brzusznej i kości oraz ocenę czynności szpiku, wątroby i nerek, a u chorych z objawami sugerującymi zajęcie ośrodkowego układu nerwowego — dodatkowo badanie obrazowe mózgu [III, A]. Większość chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wymaga wstępnego leczenia systemowego poprzedzającego chirurgię i RT [I, A]. W leczeniu systemowym miejscowo zaawansowanego raka piersi stosuje się takie same zasady kwalifikacji i metody jak w pierwotnie resekcyjnym raku piersi [II, A]. Wybór metody leczenia miejscowego [chirurgii lub RT] zależy od wyjściowego zaawansowania nowotworu i odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe [II, B]. Rodzaj operacji [amputacja lub zabieg oszczędzający] u chorych kwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego zależy od wyjściowego zaawansowania nowotworu, uzyskanej odpowiedzi, sytuacji anatomicznej i preferencji chorych [II, B]. U wszystkich chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi należy zastosować uzupełniającą RT, która po zabiegu oszczędzającym obejmuje pierś, natomiast po amputacji – ścianę klatki piersiowej, w obu przypadkach z węzłami chłonnościami okolicy nadobojczykowej [I, A]. Decyzja o objęciu RT okolicy pachowej i zamostkowej zależy od typu zastosowanego leczenia chirurgicznego w obrębie pachy i ryzyka nawrotu określonego indywidualnie na podstawie zasięgu nowotworu przed rozpoczęciem leczenia indukcyjnego i w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym [II, B]. U chorych na raka zapalnego kwalifikujących się do operacji po indukcyjnym leczeniu systemowym postępowaniem z wyboru jest amputacja piersi bez jednoczesnej rekonstrukcji [III, A]. U chorych, które po indukcyjnym leczeniu systemowym nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, postępowaniem z wyboru jest radykalna RT [III, A].

2.9.2 Leczenie przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi

Terapia rozlanego raka piersi u większości chorych ma charakter paliatywny, jakkolwiek u części z nich możliwe jest uzyskanie wieloletniego przeżycia. Główne cele terapii u chorych w tym stadium obejmują wydłużenie życia i poprawę jego jakości. W leczeniu stosowane są metody miejscowe i systemowe (*Jassem 2020*).

Zasady leczenia przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi opisano poniżej na podstawie aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK; *Jassem 2020*). Rekomendacje przytoczono w niezmiennym brzmieniu, z uwzględnieniem jakości dowodów naukowych oraz klasy (siły) rekomendacji [w nawiasach kwadratowych].

LECZENIE CHORYCH W STOPNIU IV: Chore na uogólnionego raka piersi powinny być objęte opieką wielodyscyplinarną z udziałem onkologa klinicznego, specjalisty radioterapii, chirurga-onkologa, specjalisty

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

medycyny paliatywnej, specjalisty rehabilitacji/fizjoterapii, wyspecjalizowanej pielęgniarki i psychologa klinicznego (IV, A). W wyborze leczenia zaawansowanego raka piersi należy uwzględnić typ nowotworu, jego rozległość i lokalizację zmian, dynamikę wzrostu, wcześniej zastosowane leczenie i odpowiedź na nie oraz stan ogólny, schorzenia współistniejące i preferencje chorych (I, A). W momencie uogólnienia choroby w miarę możliwości zaleca się pobranie wycinka ze zmiany przerzutowej w celu potwierdzenia rozpoznania i określenia jej fenotypu (III, B). U chorych z cechą HR+ należy w pierwszej kolejności zastosować leczenie oparte na HT (II, A). U kobiet przed menopauzą zaleca się podobną HT jak u chorych po menopauzie, przy czym w tej grupie konieczne jest uzyskanie skutecznego zahamowania czynności jajników (II, B). U chorych z cechą HR+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów mięszzowych (tzw. *visceral crisis*) (III, B). Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (III, B). CHT jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą HR– oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT (II, A). Zaleca się sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów CHT (I, B). CHT wielolekową należy stosować wyłącznie w sytuacjach, kiedy konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B). Jeśli u chorych z cechą HR+ leczenie rozpoczęto od CHT, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej HT (IV, C). U chorych z cechą HER2+ wskazane jest kojarzenie CHT niezawierającej antracyklin z leczeniem anty-HER2 (I, A). W wybranych przypadkach można kojarzyć HT z leczeniem anty-HER2 (II, C). Odpowiedź w trakcie HT i CHT należy oceniać co 2–4 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej (IV, A). HT i leczenie anty-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (II, B), a CHT — do osiągnięcia oczekiwanego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności (I, B). Leczenie systemowe wymaga monitorowania działań niepożądanych, ogólnego stanu chorej oraz odpowiedzi. Przed każdym cyklem CHT należy wykonać ocenę morfologii krwi, a co 4–8 tygodni — badania biochemiczne (III, A). Jeśli przy użyciu metod obrazowych nie można ocenić odpowiedzi lub jest ona niejednoznaczna, pomocne bywa monitorowanie stężenia surowiczych biomarkerów raka piersi (II, C). Nie zaleca się stosowania wielogenowych testów predykcyjnych (II, B).

Rak HER2-dodatni: Leczenie anty-HER2 u chorych HER2+ należy rozpocząć w momencie uogólnienia raka piersi (I, A). W pierwszej linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu (I, A). W przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trastuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anty-HER2 w kolejnych liniach leczenia (II, B). W drugiej lub kolejnych liniach leczenia należy zastosować T-DM1 (I, A). W dalszych liniach leczenia można zastosować

skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną (I, B) lub trastuzumabem (II, B), trastuzumabu z kapecytabiną i tukatynibem (I, B) lub trastuzumab derukstekan (II, B). Z uwagi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami (II, B). W trakcie leczenia trastuzumabem należy monitorować czynność serca (III, A). U chorych z cechą HR+/HER2+ po zakończeniu CHT skojarzonej z leczeniem anti-HER2 należy kontynuować leczenie anti-HER2 w skojarzeniu z HT (III, B).

Specjalne sytuacje kliniczne: U chorych z ograniczoną liczbą przerzutów (tzw. choroba oligometastatyczna) oprócz leczenia systemowego można rozważyć miejscowe leczenie ablacyjne (chirurgia, RT stereotaktyczna, termoablacja, CHT dotętnicza) [III, C]. U chorych na raka piersi z cechą HER2+ z przerzutami w mózgu, u których nie doszło do progresji w ogniskach pozaczaszkowych, po leczeniu miejscowym należy rozważyć kontynuację leczenia anti-HER2 (III, C). Jeśli przerzutom w mózgu towarzyszy równoczesna progresja pozaczaszkowa, oprócz leczenia miejscowego należy rozważyć kolejną linię leczenia systemowego (III, C). U mężczyzn chorych na raka piersi z cechą HR+ w pierwszej linii leczenia należy stosować tamoksyfen (III, A), a w przypadku przeciwwskazań lub progresji po jego zastosowaniu – IA w skojarzeniu z analogiem GnRH lub kastracją chirurgiczną (III, C).

Rola innych metod leczenia: U chorych z ograniczoną liczbą przerzutów w mózgu, w dobrym stanie ogólnym i bez pozamózgowych ognisk nowotworu leczeniem z wyboru jest resekcja zmian lub RT stereotaktyczna (II, B). W przypadku mnogich przerzutów w mózgu można zastosować RT całego mózgu lub leczenie objawowe (II, B). Paliatywna RT jest postępowaniem z wyboru w nieoperacyjnych wznowach miejscowych, regionalnych, zespołach uciskowych i bolesnych lub zagrażających złamaniem przerzutach kostnych (II, A). W RT ograniczonych przerzutów kostnych zaleca się stosowanie pojedynczych wysokich dawek (I, B). W mnogich bolesnych przerzutach kostnych, zwłaszcza niekwalifikujących się do RT, można zastosować leczenie radioizotopami (II, B). W ograniczonych przerzutach w płucach, wątrobie i kościach można zastosować RT stereotaktyczną (II, B). U chorych w stadium rozsiewu pierwotnego rutynowe wykonywanie amputacji piersi jest nieuzasadnione (II, C). Paliatywne leczenie chirurgiczne można zastosować w celu łagodzenia objawów nowotworu, jeśli nie można tego osiągnąć innymi metodami (III, B).

2.9.3 Przegląd wytycznych klinicznych

Do przeglądu wytycznych leczenia HER2-dodatniego raka piersi – neoadiuwantowego i leczenia I linii choroby zaawansowanej, włączono cytowane w poprzednim rozdziale wytyczne polskie, tj. Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK: *Jassem 2020*) oraz aktualne wytyczne uznanych, opiniotwórczych towarzystw naukowych i paneli eksperckich, międzynarodowych, europejskich i amerykańskich:

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

European Society of Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), St Gallen International Consensus Guideline oraz National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.10.2021 r.

Z uwagi na specyfikę analizowanego problemu decyzyjnego, polegającą na proponowanym wprowadzeniu zmian wyłącznie w zakresie postaci (drogi podania i formulacji) obecnie stosowanej i refundowanej terapii, w wytycznych poszukiwano zaleceń dotyczących drogi podania / postaci terapii anty-HER2. Przegląd zaleceń zidentyfikowanych w poszczególnych wytycznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd zaleceń dotyczących drogi podania terapii pertuzumab + trastuzumab u chorych na HER2-dodatniego raka piersi wczesnego (leczenie neoadiuwantowe) i zaawansowanego (I linia leczenia systemowego) – wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na raka piersi.

Towarzystwo naukowe/panel	Zakres wytycznych, źródło	Zalecenia dotyczące drogi podania terapii pertuzumab + trastuzumab u chorych na raka piersi (neoadiuwant i I linia leczenia raka zaawansowanego)
Rekomendacje polskie		
PTOK*	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi (<i>Jassem 2020</i>)*	<ul style="list-style-type: none"> • wczesny rak piersi, leczenie okołoperacyjne: trastuzumab należy podawać IV lub SC; w odniesieniu do pertuzumabu uwzględniono podanie IV[^] • zaawansowany rak piersi: w schematach stosowanych w I linii uwzględniono wyłącznie postaci IV trastuzumabu i pertuzumabu
Rekomendacje międzynarodowe i zagraniczne		
ESMO	Wytyczne postępowania u chorych na wczesnego raka piersi (<i>Cardoso 2019</i>)	Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anty-HER2.
	Wytyczne postępowania u chorych na zaawansowanego raka piersi (<i>Gennari 2021</i>)	Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anty-HER2.
Konsensus St Gallen	Dobór terapii dla chorych na wczesnego raka piersi – międzynarodowy konsensus (<i>Burstein 2021</i>)	Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anty-HER2.
NCCN	Wytyczne postępowania klinicznego w raku piersi (<i>NCCN 2021, v.8.2021</i>)	Preparat zawierający pertuzumab, trastuzumab i hialuronidazę-zzxf[†] do stosowania we wstrzyknięciach podskórnych może być stosowany w każdym wskazaniu, w którym dożylne preparaty pertuzumabu i trastuzumabu są podawane w ramach leczenia systemowego; pertuzumab i trastuzumab z hialuronidazą-zzxf do stosowania we wstrzyknięciach podskórnych podawane są w innych dawkach i w inny sposób niż produkty dożylne (zalecenie dotyczy zarówno leczenia wczesnego, jak i zaawansowanego raka piersi).
ASCO	Wytyczne leczenia neoadiuwantowego chorych na raka piersi (<i>Korde 2021</i>)	Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anty-HER2.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Towarzystwo naukowe/panel	Zakres wytycznych, źródło	Zalecenia dotyczące drogi podania terapii pertuzumab + trastuzumab u chorych na raka piersi (neoadiuwant i I linia leczenia raka zaawansowanego)
	Wytyczne systemowego leczenia chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi (Giordano 2018)	Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anty-HER2.
NICE	Ścieżki postępowania u chorych na wczesnego i miejscowo-zaawansowanego raka piersi (NICE 2021a)	Brak odniesienia do postaci/drogi podania zalecanych terapii anty-HER2.
	Ścieżki postępowania u chorych na zaawansowanego raka piersi (NICE 2021d)	Brak odniesienia do postaci/drogi podania zalecanych terapii anty-HER2 (wskazano jedynie, że NICE opublikował podsumowanie dowodów naukowych dotyczące trastuzumabu w postaci do podań podskórnych).

* zidentyfikowano również obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lipca r. w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.53); zgodnie z zamieszczoną w treści obwieszczenia informacją zalecenia te zostały opracowane na podst. wytycznych PTOK z 2018 r.; wobec tego, z uwagi na dostępność zaktualizowanych wytycznych PTOK z 2020 r., zalecenia z 2018 r. pominięto w przeglądzie;

^ należy mieć na uwadze, że wytyczne sformułowano przed rejestracją leku Phesgo w UE;

† nazwa INN produktu leczniczego Phesgo w USA brzmi: „pertuzumab, trastuzumab, hialuronidaza-zzxf” (Phesgo FDA); w ChPL obowiązującej w UE hialuronidaza wymieniana jest natomiast wyłącznie wśród substancji pomocniczych (ChPL Phesgo)

W aktualnych wytycznych NCCN, wersja 8.2021 (NCCN 2021) potwierdzono, że złożony produkt leczniczy, zawierający pertuzumab, trastuzumab i hialuronidazę w postaci FDC do podań podskórnych może być stosowany w każdym wskazaniu, w którym dożylnie preparaty pertuzumabu i trastuzumabu są podawane w ramach leczenia systemowego. Rekomendacja ta dotyczyła stosowania pertuzumabu z trastuzumabem zarówno w leczeniu wczesnego HER2-dodatniego raka piersi (neoadiuwant lub adiuwant), jak i w leczeniu zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi. W pozostałych dokumentach włączonych do przeglądu wytycznych nie odniesiono się do analizowanego produktu leczniczego, nie wskazywano również właściwej, zalecanej ani preferowanej drogi podania terapii anty-HER2.

Dodatkowo, z uwagi na możliwe modyfikacje zaleceń dotyczących prowadzenia terapii onkologicznych w warunkach pandemii COVID-19, przeprowadzono przegląd rekomendacji wydanych przez wymienione na wstępie towarzystwa naukowe i organizacje w zakresie świadczenia opieki nad chorymi na raka piersi, a w przypadku braku takich wytycznych – nad chorymi na nowotwory złośliwe ogółem – w warunkach pandemii COVID-19. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.10.2021 r.

W odnalezionych dokumentach poszukiwano zaleceń dotyczących drogi podania / postaci terapii anty-HER2, lub – jeśli zalecenia były bardziej ogólne – systemowych terapii przeciwnowotworowych. Przegląd zidentyfikowanych zaleceń przedstawiono w tabeli poniżej.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Tabela 15. Przegląd zaleceń dotyczących drogi podania terapii anty-HER2 / onkologicznych w warunkach pandemii COVID-19.

Towarzystwo naukowe/panel	Zakres wytycznych, źródło	Zalecenia dotyczące drogi podania terapii pertuzumab + trastuzumab u chorych na raka piersi lub (jeśli takich nie zawarto w wytycznych) – ogólne zalecenia dotyczące drogi podania leczenia przeciwnowotworowego
Rekomendacje polskie		
PTOK	<p>Leczenie systemowe pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście pandemii SARS-CoV-2 — stanowi- sko PTOK (Wysocki 2020a)</p> <p>Leczenie systemowe chorych na nowotwory lite w trakcie pandemii SARS-CoV-2 – kompleksowe rekomendacje PTOK (Wysocki 2020b)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Systemowe leczenie p/nowotworowe powinno być prowadzone wg ogólnie przyjętych zasad, szczególnie w przypadku postępowania o założeniu radykalnym. • Rozpoczynanie systemowego leczenia uzupełniającego może być w ściśle uzasadnionych sytuacjach klinicznych zastąpione ścisłą obserwacją. Należy rozważyć stosowanie jednej spośród możliwych do wykorzystania metod lub skrócenie długości całego leczenia. • Postępowanie w ramach systemowego leczenia przeciwnowotworowego o założeniu paliatywnym powinno być kontynuowane, przy czym możliwe jest modyfikowanie schematów i dawek w zależności od indywidualnych sytuacji. Modyfikowanie systemowego leczenia przeciwnowotworowego stosowanego z założeniem paliatywnym może obejmować szersze korzystanie z leków w postaciach doustnych lub wykorzystanie leczenia metronomicznego.
Rekomendacje międzynarodowe i zagraniczne		
ESMO	<p>Rekomendacje dotyczące postępowania u chorych na raka piersi w związku z pandemią COVID-19 (ESMO 2020a)</p> <p>Zalecenia dla onkologów w związku z pandemią COVID-19 (ESMO 2020b)</p>	<p>W rekomendacjach dotyczących leczenia przerzutowego raka piersi zaznaczono, że w przypadku wskazań do CHT preferowane powinny być doustne postaci leków, w celu ograniczenia kontaktu chorych ze szpitalem.</p> <p>Należy zachęcać do ponownej oceny stosowanych schematów leczenia systemowego, pod kątem możliwości zmniejszenia liczby wizyt w ośrodku w trakcie pandemii, w tym np. do rozważenia podawanie leków co 2 lub 3 tygodnie zamiast cotygodniowo oraz <u>stosowania doustnych lub podskórnych alternatyw dla leków podawanych dożylnie.</u></p>
NCCN	Rekomendacje dotyczące priorytetyzacji, leczenia i selekcji chorych na raka piersi w trakcie pandemii COVID-19 (Dietz 2020)	Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania terapii onkologicznych.
ASCO	Przewodnik po opiece nad chorymi na raka w czasie pandemii COVID-19 (ASCO 2021)	Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania terapii onkologicznych.
NICE	„Szybkie” wytyczne (ang. <i>rapid guideline</i>) prowadzenia systemowych terapii przeciwnowotworowych w warunkach pandemii COVID-19 (NICE 2021b)	Zalecane jest rozważenie modyfikacji standardowej opieki nad pacjentami w celu redukcji narażenia na COVID-19 i jak najlepszego wykorzystania dostępnych zasobów. W tym zalecane jest podjęcie prób prowadzenia leczenia systemowego przy zastosowaniu innych schematów (powodujących mniejszą immunosupresję), w innych lokalizacjach lub <u>inną drogą podania</u> , gdy jest to możliwe. Wśród opcji wspomnianych modyfikacji wskazano <u>zmianę terapii dożylnych na alternatywy podskórne lub doustne</u> w sytuacjach, w których byłoby to korzystne, a także stosowanie leków doustnych i <u>podskórnych w warunkach domowych.</u>

Wśród rekomendacji dotyczących modyfikacji postępowania klinicznego u chorych onkologicznych w związku z pandemią COVID-19 zalecenia dotyczące rozważenia zmiany drogi podania stosowanych

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

terapii systemowych sformułowały PTOK, ESMO i NICE. W ogólnych zaleceniach dla onkologów ESMO zachęca do ponownej oceny stosowanych schematów leczenia systemowego pod kątem wprowadzenia modyfikacji umożliwiających zmniejszenie liczby wizyt pacjentów w ośrodku. Jedną z wspomnianych modyfikacji jest stosowanie doustnych lub podskórnych alternatyw dla leków podawanych dożylnie (*ESMO 2020b*); z kolei w zaleceniach dotyczących prowadzenia chemioterapii u chorych na raka piersi jako preferowane wskazano doustne postaci leków. Zbliżone wytyczne w odniesieniu do prowadzenia systemowych terapii przeciwnowotworowych w warunkach pandemii COVID-19 wydał brytyjski instytut NICE: wśród zmian rekomendowanych do rozważenia wymieniono zmianę terapii dożylnych na alternatywy podskórne lub doustne (*NICE 2021b*). Z kolei w stanowisku i rekomendacjach PTOK modyfikację drogi podania/postaci stosowanych leków rozpatrywano w kontekście systemowego leczenia przeciwnowotworowego o założeniu paliatywnym (w odniesieniu do populacji chorych na nowotwory lite): jedną z opcji modyfikacji takiej terapii wg PTOK jest szersze korzystanie z leków w postaciach doustnych (*Wysocki 2020a, Wysocki 2020b*).

2.10 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Skojarzona terapia pertuzumabem i trastuzumabem (tzw. „podwójna blokada HER2”) jest terapią o dobrze poznanej skuteczności i bezpieczeństwie, od wielu lat stosowaną na świecie, a w Polsce także refundowaną we wnioskowanych wskazaniach, tj. w zakresie leczenia neoadiuwantowego oraz leczenia I linii choroby zaawansowanej (MZ 20/08/2021, program lekowy B.9). Obecnie terapia pertuzumabem i trastuzumabem może być realizowana za pomocą dwóch odrębnych, podawanych sekwencyjnie jednoskładnikowych produktów leczniczych: podawanego we wlewach dożylnych pertuzumabu i podawanego we wlewach dożylnych lub wstrzyknięciach podskórnym trastuzumabu. Trastuzumab w postaci do wlewów dożylnych jest podawany w infuzji trwającej 30–90 minut, po której pacjentka powinna być obserwowana przez 2–6 godzin (*ChPL Herceptin*). Pertuzumab obecnie podawany jest wyłącznie we wlewach, trwających 30–60 minut, po których następuje 30–60 minutowa obserwacja (*ChPL Perjeta*). Należy mieć przy tym na uwadze długotrwałość terapii anty-HER2. Refundowane w Polsce leczenie chorych na wczesnego raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem obejmuje wprawdzie tylko 3 do 6 cykli leczenia neoadiuwantowego (zamiast zalecanej pełnej rocznej terapii okołoperacyjnej), jednak u chorych leczonych w I linii z powodu raka przerzutowego terapia stosowana jest do progresji nowotworu, co w przypadku części pacjentek oznacza nawet okres kilkuletni (mediana czasu leczenia pertuzumabem i trastuzumabem w badaniu CLEOPATRA wyniosła 17,4 miesiące; *Swain 2013*). Prowadzenie terapii ukierunkowanej molekularnie HER2-dodatniego raka piersi (anty-HER2) we wlewach dożylnych związane jest zatem z długim czasem podawania leczenia, inwazyjną drogą podania i znaczącym zużyciem zasobów opieki zdrowotnej.

Ponadto sama procedura zakładania dostępu żylnego uważana jest za inwazyjną, a w przypadkach terapii obejmujących powtarzanie wlewów w kolejnych cyklach, takich jak terapie onkologiczne, często konieczne jest wszczęcie portu naczyniowego – co wiąże się z ryzykiem zakażeń, zakrzepów, jak również z dyskomfortem chorej i zwiększeniem kosztów leczenia (*Bittner 2018, Lebeaux 2014, Shivakumar 2009*).

Z perspektywy wielu pacjentek długotrwały czas podawania leków i obserwacji po wlewach, związany ze stosowaną terapią w dwóch infuzjach dożylnych pertuzumabu i trastuzumabu (lub jednej – w przypadku stosowania trastuzumabu SC), jak również procedury związane z koniecznością uzyskania dostępu żylnego, stanowią niepożądane aspekty dostępnego obecnie podejścia terapeutycznego (*Dent 2019*,

Anderson 2019, Pivot 2014). Ponadto dożylna terapia anty-HER2 stanowi obciążenie ośrodków, w których prowadzone jest leczenie, z uwagi na czas i zasoby wykorzystywane w celu przygotowania i administracji leków (De Cock 2016a, Anderson 2019). Wdrażanie coraz bardziej skutecznych terapii raka piersi związane jest z wydłużonym przeżyciem chorych (Tosello 2018). Nowotwory złośliwe stają się w coraz większym stopniu chorobami przewlekłymi, co nie pozostaje bez wpływu na zwiększone obciążenie ośrodków opieki zdrowotnej (Marsland 2010).

Podskórna droga podawania leków przeciwnowotworowych stanowi rozwiązanie umożliwiające ograniczenie obciążenia związanego z terapią, zarówno z perspektywy chorych i ich opiekunów, jak i świadczeniodawców. Zmniejszone obciążenie ośrodków świadczących usługi lecznicze otwiera z kolei drogę do zwiększenia dostępności świadczeń zdrowotnych (De Cock 2016b). W licznych badaniach wykazano, że podawanie trastuzumabu we wstrzyknięciach podskórnych w leczeniu raka piersi związane jest ze znaczącym skróceniem czasu zajmowania stanowiska do podawania leku (ang. *patient chair time*) przez pacjentkę i/lub czasu pracy pracownika opieki zdrowotnej, w porównaniu do stosowaniu tego leku w dożylnych wlewach (Jackisch 2015, Lopez-Vivanco 2017, Ponzetti 2016, Favier 2018, Tjalma 2018, Vangheluwe 2018).

Potrzeba bardziej efektywnego wykorzystywania zasobów systemu opieki zdrowotnej stała się szczególnie nagląca w sytuacji pandemii COVID-19. Przeciążone szpitale zmagają się ze zwiększonymi ograniczeniami zasobów, jednocześnie dążąc do minimalizowania ekspozycji na zakażenie chorych z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby. Pacjenci onkologiczni obciążeni są zwiększonym ryzykiem zgonu i częściej wymagają hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej w związku z infekcją COVID-19 (Liang 2020). Chore na HER2-dodatniego raka piersi nadal jednak potrzebują wizyty w ośrodku, w celu przyjęcia standardowego leczenia anty-HER2, które zwiększa ich szansę na wyleczenie lub wydłużenie życia. Zauważając wymienione, sprzeczne cele szereg organizacji, m.in. ESMO i NICE, opublikowało wytyczne dotyczące postępowania w sytuacji pandemii COVID-19, w których zachęcają do kontynuowania leczenia przeciwnowotworowego z wykorzystaniem świadczeń opieki zdalnej i domowej oraz zalecają stosowanie leków podawanych drogą doustną lub podskórną zamiast ich dożylnych odpowiedników (ESMO 2020b, NICE 2021b, You 2020). Nie jest obecnie jasne, czy stosowanie wnioskowanego leku w warunkach domowych będzie w przyszłości możliwe w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej, niemniej związane z podaniem SC skrócenie przebywania chorych w placówkach opieki

zdrowotnej i związane z tym ograniczenie narażenia na zakażenie COVID-19, jak również uwolnienie zasobów umożliwiających obsługę większej liczby chorych, stanowiłoby istotną korzyść wykraczającą poza grupę chorych na HER2-dodatniego raka piersi wskazaną we wniosku.

Reasumując, refundowana obecnie skojarzona terapia anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem wymaga obecnie podania co najmniej jednego z wymienionych leków (pertuzumabu) w postaci dożylnego wlewu – czasochłonnej i pracochłonnej procedury medycznej, związanej z dyskomfortem pacjentki. Dłuższy czas przebywania pacjentek w placówce medycznej obecnie naraża chore na potencjalnie większe ryzyko zakażenia COVID-19 i związane jest z obciążeniem personelu medycznego, które można zredukować poprzez zastosowanie podskórnej drogi podania leków. Udostępnienie pacjentkom i personelowi medycznemu opcji terapii w postaci preparatu złożonego do podań podskórnych, zawierającego oba leki anty-HER2 w postaci do stosowania w stałych dawkach, daje możliwość optymalizacji leczenia przeciwnowotworowego we wnioskowanej populacji chorych, jak również umożliwi uwolnienie zasobów w postaci czasu pracy i miejsca w gabinecie zabiegowym, które mogą być wykorzystane w leczeniu dodatkowych pacjentów, także spoza wnioskowanej grupy. Zmniejszenie obciążenia ośrodków opieki zdrowotnej, jak i ograniczenie czasu przebywania pacjentów z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, do których należą chore z nowotworami złośliwymi piersi, stanowi obecnie bardzo istotną, niezaspokojoną potrzebę.

3 Definicja populacji docelowej

Populacja wnioskowana

Wnioskowana populacja chorych jest tożsama z populacją, w której obecnie refundowana jest skojarzona terapia anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” (załącznik B.9. do wykazu leków refundowanych; *MZ 20/08/2021*). Populacja ta obejmuje 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, jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego lub nowotworu pierwotnie operacyjnego z guzem >2 cm i przerzutem do regionalnego węzła/węzłów chłonnych lub ujemnym stanem receptorów ER i PgR oraz zamiaru leczenia chirurgicznego

o założeniu radykalnym, 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 WHO;

- chore na zaawansowanego raka piersi: pacjentki (lub pacjenci) kwalifikowane do leczenia I linii zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, 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 (III stopień zaawansowania), z obecnością przynajmniej jednej zmiany umożliwiającej ocenę odpowiedzi, z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%, w stanie sprawności w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG, bez istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii anty-HER2 (MZ 20/08/2021).

W załączniku (Załącznik 10.4) przedstawiono treść aktualnego programu „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” (MZ 20/08/2021) z naniesionymi wnioskowanymi zmianami. Rozpatrywany wniosek nie wprowadza żadnych zmian w definicji docelowej populacji chorych podlegających kwalifikacji do refundowanej terapii pertuzumabem i trastuzumabem, w związku z czym nie zwiększa liczebności pacjentek poddawanych takiej terapii (wprowadzane zmiany polegają na udostępnieniu terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem w nowej formulacji FDC, we wskazaniach, w których terapia tymi samymi substancjami czynnymi jest obecnie refundowana).

Wskazania stanowiące przedmiot wniosku o refundację są zgodne (tj. każda chora kwalifikowana do programu spełnia kryteria rejestracyjne) z następującymi wskazaniami zarejestrowanymi dla produktu leczniczego Phesgo:

- Rak piersi we wczesnym stadium: „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 (patrz (patrz punkt 5.1)” (ChPL Phesgo, s. 2). W punkcie 5.1 charakterystyki produktu leczniczego wskazano, że podczas oceny ryzyka w raku piersi we wczesnym stadium należy wziąć pod uwagę rozmiar guza, stopień zaawansowania, status receptorów hormonalnych i przerzuty do węzłów chłonnych. Zaznaczono także, że w leczeniu neoadjuwantowym ryzyko związane z miejscowo zaawansowanym i zapalnym rakiem piersi uznaje się za wysokie, bez względu na status obecności receptorów hormonalnych (ChPL Phesgo).

- Rak piersi z przerzutami: „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” (*ChPL Phesgo*, s. 2-3).

4 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

5 Oceniana interwencja

5.1 Charakterystyka ocenianej interwencji

Produkt leczniczy Phesgo zawiera pertuzumab i trastuzumab, odpowiedzialne za działanie terapeutyczne tego produktu leczniczego oraz ludzką rekombinowaną hialuronidazę, czyli enzym używany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania substancji zawartych w jednym preparacie podczas podania podskórnego. 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 konkurencji ze sobą i mają uzupełniające się mechanizmy zaburzania szlaku sygnałowego HER2, obie substancje są także mediatorami cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (*ChPL Phesgo*).

Wnioskowany produkt leczniczy Phesgo występuje w dwóch mocach, w dawce nasycającej i podtrzymującej, odpowiednio:

- Phesgo 1200 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań: jedna fiolka z 15 ml roztworu zawiera 1200 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu; każdy ml roztworu zawiera 80 mg pertuzumabu i 40 mg trastuzumabu,
- Phesgo 600 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań: jedna fiolka z 10 ml roztworu zawiera 600 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu; każdy ml roztworu zawiera 60 mg pertuzumabu i 60 mg trastuzumabu.

Ocenianą (wnioskowaną) interwencję stanowi leczenie skojarzone pertuzumabem z trastuzumabem, podawaną w formie preparatu złożonego do wstrzyknięć podskórnych (FDC, ang. *Fixed-Dose Combination*). Pertuzumab i trastuzumab w postaci FDC podaje się jednocześnie, w jednym wstrzyknięciu. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) dawkę nasycającą i dawkę podtrzymującą należy podawać odpowiednio przez 8 i 5 minut. Zaleca się obserwację przez 30 minut po zakończeniu podawania dawki nasycającej produktu leczniczego Phesgo i przez 15 minut po zakończeniu podawania dawki podtrzymującej, pod kątem reakcji związanych z wstrzyknięciem leku (*ChPL Phesgo*).

W pozostałym zakresie charakterystyka wnioskowanej terapii jest tożsama z charakterystyką obecnie refundowanej terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem, tj.:

- w neoadiuwantowym leczeniu wczesnego raka piersi terapia pertuzumab/trastuzumab FDC będzie stosowana w 3 do 6 podaniach, w skojarzeniu z chemioterapią (po radykalnym leczeniu chirurgicznym terapia anty-HER2 będzie mogła być kontynuowana, jak dotychczas, za pomocą obecnie refundowanych preparatów trastuzumabu);
- w leczeniu zaawansowanego raka piersi terapia pertuzumab/trastuzumab FDC będzie stosowana w I linii leczenia choroby zaawansowanej, w skojarzeniu z docetakselem, do czasu wystąpienia progresji choroby lub niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym (patrz: Załącznik 10.4).

We w/w wskazaniach pertuzumab z trastuzumabem podawany jest co 3 tygodnie (*ChPL Phesgo*).

Produkt leczniczy Phesgo został zatwierdzony do stosowania na terytorium Unii Europejskiej w grudniu 2020 r. (*KE Phesgo*). Wcześniej, w czerwcu 2020 r. lek ten został dopuszczony do obrotu w USA (*FDA Phesgo*).

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze informacje o wnioskowanym leku, ujęte w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego (*ChPL Phesgo*).

Tabela 16. Podstawowe informacje z charakterystyki produktu leczniczego Phesgo (*ChPL Phesgo*).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1497/001 (1200 mg/600 mg) EU/1/20/1497/002 (600 mg/600 mg)
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu	21 grudnia 2020 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	3 sierpnia 2021 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Kod ATC		L01XY02
Dostępne preparaty		Phesgo 1200 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań, fiolka 15 ml Phesgo 600 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań, fiolka 10 ml

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

	<p>Produkt leczniczy Phesgo zawiera pertuzumab i trastuzumab, odpowiedzialne za działanie terapeutyczne tego produktu leczniczego oraz ludzką rekombinowaną hialuronidazę, czyli enzym używany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania substancji zawartych w jednym preparacie podczas podania podskórnego.</p> <p>Pertuzumab i trastuzumab są rekombinowanymi humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi klasy IgG1, których działanie jest ukierunkowane na receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>, HER2). Obie substancje wiążą się z konkretnymi subdomenami HER2 bez konkurencji ze sobą i mają uzupełniające się mechanizmy zaburzania szlaku sygnałowego HER2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Ponadto, obie substancje są mediatorami cytotosyczości komórkowej zależnej od przeciwciała (ADCC). W warunkach <i>in vitro</i> zarówno pertuzumab, jak i trastuzumab wykazują działanie typu ADCC preferencyjnie wobec komórek guza wykazujących nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2.</p>												
<p>Mechanizm działania</p>													
<p>Wskazania do stosowania*</p>	<p><u>Rak piersi we wczesnym stadium (ang. <i>early breast cancer</i>, EBC)</u></p> <p>Produkt leczniczy Phesgo jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p><u>Rak piersi z przerzutami (ang. <i>metastatic breast cancer</i>, MBC)</u></p> <p>Produkt leczniczy Phesgo jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetaksem 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.</p>												
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Phesgo powinno być rozpoczynane wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu leków przeciwnowotworowych. Produkt leczniczy Phesgo powinien być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego przygotowaną do leczenia anafilaksji oraz w warunkach pełnej i natychmiastowej dostępności urządzeń niezbędnych przy resuscytacji.</p> <p>Pacjenci obecnie przyjmujący dożylnie pertuzumab i trastuzumab mogą zmienić leczenie na produkt leczniczy Phesgo. Zmiana leczenia z dożylnego pertuzumabu i trastuzumabu na produkt leczniczy Phesgo (lub odwrotnie) była przedmiotem badania MO40628.</p> <p>Pacjenci leczeni produktem leczniczym Phesgo muszą mieć guz wykazujący ekspresję HER2, definiowaną jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) i (lub) współczynnik ≥ 2.0 w badaniu metodą hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH), oceniane za pomocą zwalidowanego testu.</p>												
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Zalecane dawkowanie i podawanie produktu leczniczego Phesgo, we wczesnym lub przerzutowym raku piersi:</p> <table border="1" data-bbox="491 1680 1422 1930"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dawka (niezależnie od masy ciała)</th> <th>Przybliżony czas trwania wstrzyknięcia podskórnego</th> <th>Czas obserwacji^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka nasycająca</td> <td>1200 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu</td> <td>8 minut</td> <td>30 minut</td> </tr> <tr> <td>Dawka podtrzymująca (co 3 tygodnie)</td> <td>600 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu</td> <td>5 minut</td> <td>15 minut</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Należy obserwować pacjentów pod kątem reakcji związanych z wstrzyknięciem leku i reakcji</p>		Dawka (niezależnie od masy ciała)	Przybliżony czas trwania wstrzyknięcia podskórnego	Czas obserwacji ^a	Dawka nasycająca	1200 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu	8 minut	30 minut	Dawka podtrzymująca (co 3 tygodnie)	600 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu	5 minut	15 minut
	Dawka (niezależnie od masy ciała)	Przybliżony czas trwania wstrzyknięcia podskórnego	Czas obserwacji ^a										
Dawka nasycająca	1200 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu	8 minut	30 minut										
Dawka podtrzymująca (co 3 tygodnie)	600 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu	5 minut	15 minut										

nadwrażliwości

^b Okres obserwacji powinien rozpocząć się po podaniu produktu leczniczego Phesgo i zakończyć się przed jakimkolwiek następnym podaniem chemioterapii

U pacjentów otrzymujących taksan podanie produktu leczniczego Phesgo powinno poprzedzać podanie taksanu.

Podczas stosowania docetakselu jednocześnie z produktem leczniczym Phesgo zalecana dawka początkowa docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., a następnie może zostać zwiększona do 100 mg/m² pc., w zależności od wybranego schematu dawkowania i tolerancji dawki początkowej. Docetaksel można także podawać w dawce 100 mg/m² pc. w 3-tygodniowym schemacie dawkowania od początku leczenia, także w zależności od wybranego schematu dawkowania. W przypadku stosowania schematu opartego na karboplatynie, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. przez cały czas leczenia (bez zwiększania dawki). W przypadku paklitakselu podawanego z produktem leczniczym Phesgo w leczeniu adjuwantowym, zalecana dawka paklitakselu wynosi 80 mg/m² pc. raz na tydzień przez 12 cotygodniowych cykli.

U pacjentów otrzymujących schematy oparte na antracyklinach, produkt leczniczy Phesgo należy podawać po ukończeniu całego schematu leczenia antracykliną.

Rak piersi z przerzutami

Produkt leczniczy Phesgo należy podawać w skojarzeniu z docetakselem. Leczenie produktem leczniczym Phesgo można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności, nawet jeśli leczenie docetakselem zostało przerwane.

Rak piersi we wczesnym stadium

W leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy Phesgo należy podawać przez 3 do 6 cykli w skojarzeniu z chemioterapią, w ramach pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi.

W leczeniu adjuwantowym produkt leczniczy Phesgo należy podawać łącznie przez jeden rok (maksymalnie przez 18 cykli bądź do wystąpienia nawrotu choroby lub niemożliwych do opanowania działań toksycznych, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej), w ramach pełnego cyklu leczenia wczesnego raka piersi i niezależnie od czasu przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Leczenie powinno obejmować standardową chemioterapię opartą na antracyklinach i (lub) taksanach. Podawanie produktu leczniczego Phesgo powinno rozpoczynać się w 1. dniu pierwszego cyklu zawierającego podanie taksanu i powinno być kontynuowane nawet po zakończeniu chemioterapii.

Opóźnienie lub pominięcie dawki

Jeśli czas pomiędzy dwoma kolejnymi wstrzyknięciami wynosi:

- mniej niż 6 tygodni, należy jak najszybciej podać dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Phesgo 600 mg/600 mg. Później należy kontynuować stosowanie schematu podawania co 3 tygodnie.
- 6 tygodni lub więcej, należy ponownie podać dawkę nasycającą produktu leczniczego Phesgo 1200 mg/600 mg, a następnie dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Phesgo 600 mg/600 mg podawaną co 3 tygodnie.

Modyfikacje dawki

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego Phesgo. Może zająć potrzeba zakończenia leczenia produktem leczniczym Phesgo, według uznania lekarza. Pacjenci mogą kontynuować leczenie w okresach odwracalnej mielosupresji wywołanej chemioterapią, jednak w tym czasie należy ich uważnie monitorować pod kątem powikłań neutropenii. Modyfikacja dawki docetakselu i innych chemiotrapeutyków, patrz właściwa Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Zmiana z dożylnie podawanego pertuzumabu i trastuzumabu na produkt leczniczy Phesgo

U pacjentów otrzymujących dożylnie pertuzumab i trastuzumab, u których od ostatniej dawki minęło mniej niż 6 tygodni, produkt leczniczy Phesgo należy podawać w dawce podtrzymującej wynoszącej 600 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu w kolejnych podaniach co 3 tygodnie.

U pacjentów otrzymujących dożylnie pertuzumab i trastuzumab, u których od podania ostatniej dawki minęło co najmniej 6 tygodni, produkt leczniczy Phesgo należy podać w dawce nasycającej wynoszącej 1200 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu, a w kolejnych podaniach w dawce podtrzymującej wynoszącej 600 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu co 3 tygodnie.

Zaburzenia czynności lewej komory

Podawanie produktu leczniczego Phesgo należy wstrzymać na co najmniej 3 tygodnie w przypadku wystąpienia jakichkolwiek przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zastoinową niewydolność serca. Należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Phesgo po potwierdzeniu objawów niewydolności serca.

Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi

Przed leczeniem frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) powinna wynosić $\geq 50\%$. Podawanie produktu leczniczego Phesgo należy wstrzymać na co najmniej 3 tygodnie w następujących przypadkach:

- zmniejszenie LVEF do wartości mniejszej niż 40%;
- wartość LVEF wynosząca 40%-45% w wyniku zmniejszenia o ≥ 10 punktów procentowych poniżej wartości sprzed leczenia.

Podawanie produktu leczniczego Phesgo można wznowić, jeśli LVEF powróci do wartości $>45\%$ lub do wartości 40-45% przy różnicy wynoszącej <10 punktów procentowych poniżej wartości sprzed leczenia.

Pacjenci z wczesnym rakiem piersi

Przed leczeniem wartość LVEF u pacjentów powinna wynosić $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ po zakończeniu leczenia antracykliną wchodzącą w skład schematu chemioterapii, jeśli jest podawana). Podawanie produktu leczniczego Phesgo należy wstrzymać na co najmniej 3 tygodnie w przypadku zmniejszenia LVEF do wartości mniejszej niż 50% w wyniku spadku o ≥ 10 punktów procentowych poniżej wartości sprzed leczenia. Podawanie produktu leczniczego Phesgo można wznowić, jeśli LVEF powróciła do wartości $\geq 50\%$ lub do wartości, dla której różnica pomiędzy stanem sprzed leczenia wynosi <10 punktów procentowych.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku – Nie obserwowano ogólnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Phesgo u pacjentów w wieku ≥ 65 lat i <65 lat. Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Phesgo u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Dane dotyczące pacjentów w wieku >75 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek – Nie ma potrzeby dostosowania dawki produktu leczniczego Phesgo u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z uwagi na ograniczone dane farmakokinetyczne.

Zaburzenia czynności wątroby – Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Phesgo nie były badane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jest mało prawdopodobne, by pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby wymagali dostosowania dawki produktu leczniczego Phesgo. Specyficzne dostosowanie dawki nie jest zalecane.

Dzieci i młodzież – Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Phesgo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie produktu leczniczego Phesgo u dzieci i młodzieży w wskazaniu rak piersi nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Phesgo należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Produkt leczniczy Phesgo nie jest przeznaczony do podawania dożylnego. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia tylko z lewego uda na prawe i odwrotnie. Nowe wstrzyknięcie należy podawać w odległości co najmniej 2,5 cm od poprzedniego miejsca podania, wstrzykując lek w zdrową skórę, nigdy zaś w miejsca, gdzie skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, tkliwa dotykowo lub stwardniała. Dawki nie należy dzielić na dwie strzykawki lub dwa miejsca podania. Podczas leczenia produktem leczniczym Phesgo inne produkty lecznicze do podskórnego podawania należy w miarę możliwości wstrzykiwać w inne miejsca. Dawkę nasycającą i dawkę podtrzymującą należy podawać odpowiednio przez 8 i 5 minut. Zaleca się obserwację przez 30 minut po zakończeniu podawania dawki nasycającej produktu leczniczego Phesgo i przez 15 minut po zakończeniu podawania dawki podtrzymującej, pod kątem reakcji związanych z wstrzyknięciem leku.

Reakcje związane z wstrzyknięciem leku

Wstrzyknięcie leku można spowolnić lub przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z wstrzyknięciem. W łagodzeniu objawów układowych pomocne może być także takie leczenie, jak podanie tlenu, agonistów receptorów beta, leków przeciwhistaminowych, szybkie dożylnie podanie płynów oraz leki przeciwgorączkowe.

Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja

Wstrzyknięcie należy natychmiast przerwać i nie wznowiać, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja w 4. stopniu nasilenia według NCI CTCAE (anafilaksja), skurcz oskrzeli lub zespół ostrej niewydolności oddechowej.

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [substancje pomocnicze: rekombinowana ludzka hialuronidaza, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, α, α -trehaloza dwuwodna, sacharoza, L-metionina, polisorbitat 20 (E432), woda do wstrzykiwań].

Określone w ChPL specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą: identyfikowalności produktu, zaburzeń czynności lewej komory (w tym zastoinowej niewydolności serca), reakcji związanych ze wstrzyknięciem/reakcji związanych z infuzją, reakcji nadwrażliwości/anafilaksji, gorączki neutropenicznej, biegunki, zdarzeń dotyczących płuc i substancji pomocniczych.

* czcionką **bold** zaznaczono wskazania zarejestrowane obejmujące wskazania ujęte we wniosku o refundację

W definiowaniu populacji docelowej do analizy klinicznej wzięto pod uwagę specyfikę analizowanego problemu decyzyjnego. W procedurach rejestracyjnych nowych postaci znanych leków, zawierających substancje czynne identyczne do już dopuszczonych do obrotu, akceptowane jest podejście oparte na ekstrapolacji wyników klinicznych z badań przeprowadzonych *na pierwotnej formulacji leku* – w pełnym zakresie wskazań klinicznych, *na nową postać leku*, na podstawie wykazanej nie mniejszej ekspozycji na substancję czynną, uzyskiwanej przy zastosowaniu nowej postaci leku, w porównaniu do formy już zarejestrowanej (tzw. *pharmacokinetic bridging approach*). Program badań klinicznych dla wnioskowanego leku Phesgo opierał się zatem na akceptowanym przez urzędy rejestracyjne założeniu, że uzyskanie przy użyciu postaci FDC stężeń pertuzumabu i trastuzumabu w surowicy nie niższych, niż w przypadku stosowania preparatów dożylnych, skutkuje porównywalnym wysyceniem tkanki guza tymi substancjami czynnymi – a w rezultacie – porównywalną skutecznością terapii, niezależnie od zastosowanej drogi podania (*EPAR Phesgo 2020*). Podstawowymi danymi, na podstawie których zarejestrowana została wnioskowana terapia, były zatem wyniki oceny farmakokinetycznej. Wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa były prezentowane jako dane wspierające wnioski z oceny ekspozycji. Konsekwencją takiego podejścia w programach badań klinicznych dla nowych formulacji leków jest ograniczenie zakresu wskazań, w których przeprowadzane są badania kliniczne, ponieważ wykazanie efektywności klinicznej nowej formulacji leku w każdym ze wskazań nie jest uważane za konieczne.

W związku z przewidywanym zawężeniem wskazań, w których prowadzono badania kliniczne oraz w związku z faktem, iż postulowane korzyści dla pacjentek i systemu ochrony zdrowia z wdrożenia postaci FDC pertuzumabu i trastuzumabu, takie jak oszczędność czasu pacjentek i personelu medycznego, czy też zmniejszenie dyskomfortu chorych związanych z przyjmowaniem leków, mają charakter pozakliniczny i są w znacznym stopniu niezależne od stopnia zaawansowania choroby i etapu leczenia, za zasadne uznano poszerzenie definicji interwencji w przeglądzie systematycznym o terapię adiuwantową. Zgodnie z ChPL Phesgo w przypadku zastosowania pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

leczenie pertuzumabem z trastuzumabem powinno być kontynuowane po leczeniu chirurgicznym o założeniu radykalnym, bez skojarzenia z chemioterapią, do 18 cykli terapii anty-HER2 łącznie. Wszystkie pacjentki spełniające obecnie kryteria zastosowania pertuzumabu z trastuzumabem przedoperacyjnie, w ramach programu lekowego B.9., czyli chore z HER2-dodatnim rakiem piersi o wysokim ryzyku wznowy, spełniają także kryteria rejestracyjne i zalecenia wytycznych klinicznych do podania pełnej, rocznej terapii anty-HER2 (nie są jej poddawane wyłącznie ze względu na brak refundacji). Uzyskane dzięki wspomnianemu poszerzeniu zakresu PICOS dodatkowe dowody naukowe będą się zatem odnosiły do tej samej, wnioskowanej populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy, które podlegają kwalifikacji do leczenia neoadiuwantowego.

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie wnioskowany produkt leczniczy Phesgo nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w jakimkolwiek wskazaniu (MZ 20/08/2021).

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

W Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie zidentyfikowano żadnej rekomendacji odnoszącej się do wnioskowanego produktu leczniczego Phesgo (stan na dzień 29.10.2021 r.).

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Phesgo w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi – leczenie neoadiuwantowe lub leczenie I linii choroby zaawansowanej – przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych:

- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* – Walia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* – Kanada,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)* – Francja,
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)* – Niemcy²,
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)* – Irlandia,
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* – Anglia i Walia,
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* – Australia,
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)* – Nowa Zelandia,
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* – Szkocja.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.10.2021 r. Rekomendacje dotyczące produktu leczniczego Phesgo wydano dotychczas w Szkocji (*SMC 2021*), Francji (*HAS 2021*), Irlandii (*NCPE 2021*) i Niemczech (*IQWiG 2021a, IQWiG 2021b, G-BA 2021a, G-BA 2021b, G-BA 2021c, G-BA 2021d*). Natomiast agencja NICE wstrzymała ocenę produktu Phesgo – uznano, że nowa postać aktualnie stosowanych leków nie wymaga pełnej oceny HTA (*NICE 2021c*).

² IQWiG dokonuje wstępnej oceny korzyści, po której procedurę oceny kontynuuje G-BA; ostateczna ocena korzyści należy do G-BA

W odniesieniu do finansowania produktu leczniczego Phesgo w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy, pozytywną rekomendację sformułowała szkocka agencja SMC (pod warunkiem stosowania w ramach uzgodnionego programu lub w/poniżej ustalonej ceny; *SMC 2021*). Negatywne rekomendacje wydały w tej sprawie francuska agencja HAS (*HAS 2021*) i irlandzka NCPE (*NCPE 2021*) oraz niemieckie IQWiG i G-BA (*IQWiG 2021a, G-BA 2021a, G-BA 2021b*). Negatywne rekomendacje HAS, IQWiG i G-BA były pochodną wcześniejszych ocen tych agencji w odniesieniu do finansowania terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem w leczeniu neoadiuwantowym realizowanej przy użyciu odrębnych preparatów – nie odnosiły się one do korzyści wynikających ze zmiany drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem lecz oceniały zasadność dodania pertuzumabu do trastuzumabu (względem stosowania trastuzumabu jako wyłączone leczenie anty-HER2). W związku z tym oceny te nie mają przełożenia na warunki polskie, w których pertuzumab jest refundowany i stosowany w leczeniu neoadiuwantowym, w skojarzeniu z trastuzumabem. Z kolei negatywna rekomendacja NCPE wynikała prawdopodobnie wyłącznie z przesłanek finansowych (nie zaakceptowano wnioskowanej ceny, przy czym nie zlecono pełnej oceny HTA).

W odniesieniu do finansowania produktu leczniczego Phesgo w leczeniu I linii przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (nieresekcyjnego), HER2-dodatniego raka piersi, w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, pozytywne rekomendacje wydały szkocka agencja SMC (pod warunkiem stosowania w ramach uzgodnionego programu lub w/poniżej ustalonej ceny i z ograniczeniami uprzednio nałożonymi na refundację trastuzumabu i pertuzumabu w tym wskazaniu; *SMC 2021*) i francuska agencja HAS (*HAS 2021*). Negatywne rekomendacje sformułowały irlandzka NCPE (*NCPE 2021*) oraz niemieckie IQWiG i G-BA (*IQWiG 2021b, G-BA 2021c, G-BA 2021d*). Negatywne rekomendacje IQWiG i G-BA były pochodną wcześniejszych ocen tych agencji w odniesieniu do finansowania terapii skojarzonej pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem – nie odnosiły się one do korzyści wynikających ze zmiany drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem lecz oceniały zasadność dodania pertuzumabu do trastuzumabu (względem stosowania trastuzumabu jako wyłączone leczenie anty-HER2). W związku z tym oceny te nie mają przełożenia na warunki polskie, w których pertuzumab jest refundowany i stosowany w I linii leczenia zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi. Z kolei negatywna rekomendacja NCPE wynikała prawdopodobnie wyłącznie z przesłanek finansowych (jak w przypadku neoadiuwantu).

Zestawienie najważniejszych informacji dotyczących wydanych rekomendacji, jak również wstrzymanej oceny NICE, przedstawiono w tabeli.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Tabela 17. Przegląd rekomendacji zagranicznych agencji HTA dla produktu leczniczego Phesgo w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi – leczenie neo-adiuwantowe lub leczenie I linii choroby zaawansowanej.

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie†	Kierunek rekomendacji†	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji†
SMC (Szkocja)	04.06.2021 (SMC 2021)	<p><u>wczesny rak piersi</u>: 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;</p> <p><u>przerzutowy rak piersi</u>: w skojarzeniu z docetakselem u dorosłych chorych z HER2-dodatnim przerzutowym lub miejscowo-zaawansowanym nieresekcyjnym rakiem piersi, które nie otrzymywały wcześniej terapii anti-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej</p>	Pozytywna z ograniczeniami	<p>Pertuzumab/trastuzumab (Phesgo) jest zaakceptowany do stosowania w ramach <i>NHS Scotland</i>, z ograniczeniami uprzednio nałożonymi na refundację pertuzumabu i trastuzumabu [patrz niżej], wyłącznie zgodnie z zatwierdzonym przez <i>NHS Scotland</i> programem dostępu (PAS – <i>Patient Access Scheme</i>) zapewniającym efektywność kosztów terapii lub w cenie równoważnej cenie wykazowej (PAS/<i>list price</i>) lub niższej.</p> <p>Ograniczenia uprzednio nałożone przez SMC na refundację pertuzumabu i trastuzumabu, do których odwołano się również w rekomendacji dotyczącej Phesgo[®]:</p> <ul style="list-style-type: none"> wczesny rak piersi - w leczeniu adiuwantowym refundacja ograniczona do pacjentek z zajęciem węzłów chłonnych; przerzutowy rak piersi – refundacja nie obejmuje leczenia skojarzonego z inhibitorem aromatazy w leczeniu chorych po menopauzie z mBC hormonowrażliwym, uprzednio nieleczonych trastuzumabem.
HAS (Francja)	24.03.2021 (HAS 2021)	w skojarzeniu z docetakselem, w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym HER2-dodatnim rakiem piersi, które nie otrzymywały wcześniej terapii anti-HER2 ani chemioterapii z powodu choroby przerzutowej	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Bezwzględna korzyść kliniczna (SMR): istotna („important”). Względna korzyść kliniczna (ASMR): produkt Phesgo do podań podskórnych zawiera dwie substancje czynne obecnie dostępne w odrębnych preparatach Perjeta i Herceptin; wobec tego produkt ten nie wnosi dodatkowej korzyści (ASMR V) względem kombinacji leków Perjeta i Herceptin.

Phesgo[®]
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazaniem	Kierunek rekomendacji†	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji†
		w leczeniu neoadiuwantowym dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi i wysokim ryzykiem wznowy	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Negatywna rekomendacja wobec Phesgo wynikała z wcześniejszej negatywnej rekomendacji HAS dla leczenia neoadiuwantowego z udziałem pertuzumabu. Wg HAS pertuzumab nie powinien być stosowany w tym wskazaniu. Bezwzględna korzyść kliniczna (SMR): niewystarczająca („insuffisant”) do uzasadnienia refundacji ze środków publicznych. Względna korzyść kliniczna (ASMR): nie dotyczy.
NCPE (Irlandia)	6.01.2021 (NCPE 2021)	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 skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi, przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego, które nie otrzymały wcześniej leczenia anty-HER2 ani chemioterapii z powodu choroby przerzutowej	Negatywna	W wyniku szybkiego przeglądu (nie rekomendowano pełnej oceny HTA) oraz z uwzględnieniem odpowiednich przepisów prawa NCPE nie rekomenduje refundacji po zaproponowanej cenie.
IQWiG/ G-BA (Niemcy)	28.04.2021 / 15.07.2021 (IQWiG 2021a, G-BA 2021a, G-BA 2021b)	HER2-dodatni rak piersi, miejscowo zaawansowany lub zapalny lub wczesny z wysokim ryzykiem wznowy, leczenie neoadiuwantowe, w skojarzeniu z chemioterapią	Negatywna	<p><u>Wstępna ocena korzyści względem komparatora (IQWiG):</u> przesłanki mniejszej korzyści względem komparatora. Ostateczna ocena należy do G-BA. Za komparator uznano schemat terapii zawierający trastuzumab i taksan – docetaksel lub paklitaksel oraz ewentualnie antracyklinę – doksorubicynę lub epirubicynę. Z tego względu ocena porównawcza względem wskazanego komparatora miała charakter pośredni i cechowała się szeregiem ograniczeń, m.in. ograniczoną możliwością odniesienia przedstawionych dowodów naukowych (badania FeDeriCa i NeoSphere) do niemieckiej praktyki klinicznej. Możliwość mniejszej korzyści stwierdzona przez IQWiG wynikała z częstszego przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych pertuzumabem z trastuzumabem względem samego trastuzumabu w RCT NeoSphere – jednocześnie jednak zauważono, że jest to obserwacja prawdziwa jedynie wobec schematów stosowanych w badaniu NeoSphere (tj. dożylnych formułacji leków).</p> <p><u>Ostateczna ocena korzyści względem komparatora (G-BA):</u> nie dowiedziono dodatkowej korzyści. W całościowej analizie wyników dotyczących śmiertelności, wpływu na przebieg choroby i zdarzenia niepożądane nie stwierdzono dodatkowej (ani zmniejszonej) korzyści z zastosowania pertuzumabu w neoadiuwantowym 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</p>

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazaniem	Kierunek rekomendacji†	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji†
				chemioterapią, zawierającą taksan oraz – jeśli jest to wskazane - antracyklinę]. Wobec tego wg G-BA nie dowiedziono dodatkowej korzyści z terapii pertuzumab + trastuzumab w postaci FDC, stosowanej w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu do trastuzumabu, stosowanego w połączeniu z taksanem i (jeśli wskazane) antracykliną.
	28.04.2021 / 15.07.2021 (IQWiG 2021b, G-BA 2021c, G-BA 2021d)	HER2-dodatni rak piersi, przerzutowy lub nieoperacyjna wznowa miejscowa, w I linii leczenia, w skojarzeniu z docetakselem	Negatywna	<u>Wstępna ocena korzyści (IQWiG)</u> : nie dowiedziono dodatkowej korzyści. Ostateczna ocena należy do G-BA. Za komparator uznano pertuzumab stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem (jako odrębne preparaty) i docetakselem. Podmiot Odpowiedzialny przedstawił porównanie z trastuzumabu z docetakselem lub paklitakselem, ponadto ocenianą interwencję w przedstawionej dokumentacji stanowiło skojarzenie pertuzumabu z trastuzumabem w formulacjach dożylnych (w skojarzeniu z docetakselem) – w związku z czym problem decyzyjny w przedstawionych analizach nie odpowiadał definicji problemu decyzyjnego wg IQWiG. W ocenie IQWiG wskazane odstępstwa nie były uzasadnione, a przedstawione dowody naukowe (badanie CLEOPATRA) – nieadekwatne do problemu decyzyjnego. <u>Ostateczna ocena korzyści względem komparatora (G-BA)</u> : nie dowiedziono dodatkowej korzyści. Brak danych umożliwiających ocenę dodatkowej korzyści.
NICE (Anglia i Walia)	4.03.2021 (NICE 2021c)	w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi	nd. (ocena wstrzymana)	Zgodnie z wnioskami komisji selekcyjnej tematy ocen NICE („Topic Selection Oversight Panel”) nowa postać aktualnie dostępnych leków (pertuzumabu i trastuzumabu) nie stanowi rozszerzenia wskazań uzasadniającego podjęcie oceny HTA w procedurze „Technology Appraisal”. W związku z tym rozpoczętą już ocenę wstrzymano. Dostęp do rozpatrywanej terapii podlega rutynowemu zarządzaniu <i>NHS England and Improvement</i> .

† w tabeli uwzględniono rekomendacje dla wskazań odpowiadających lub zawierających się w albo zawierających wnioskowane wskazania (tj. neoadiuwant lub I linia leczenia choroby zaawansowanej); pominięto inne rozpatrywane wskazania, tj. leczenie adiuwantowe;

^ patrz: wytyczne SMC nr SMC2284; SMC2120; SMC2119; SMC No. 928/13 i SMC No. 278/06.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

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

Obecnie wykaz leków refundowanych obejmuje jeden produkt leczniczy zawierający pertuzumab, w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji dożylnych (IV) oraz 11 produktów zawierających trastuzumab, w tym 10 przeznaczonych do infuzji IV i jeden do wstrzykiwań SC (patrz: Załącznik 10.2). Wszystkie wymienione produkty lecznicze są objęte refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” (załącznik B.9. do aktualnego wykazu leków refundowanych; *MZ 20/08/2021*) i mogą być stosowane w ramach skojarzonej terapii pertuzumabem i trastuzumabem we wskazaniach wnioskowanych dla leku Phesgo.

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

- pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania dożylnego;
- pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania podskórnego

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

– 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).

Terapię skojarzoną pertuzumabem i trastuzumabem, realizowaną przy użyciu preparatów jednoskładnikowych, scharakteryzowano w oparciu o informacje podane w charakterystykach produktów leczniczych w Załączniku 10.3. Szczegółowe dane dotyczące aktualnie refundowanych produktów leczniczych zawierających pertuzumab lub trastuzumab, z uwzględnieniem poziomu finansowania, zamieszczono w Załączniku 10.2.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT w celu oceny korzyści zdrowotnych należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: (1) punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności; (2) punkty końcowe odnoszące się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej oraz (3) punkty końcowe odnoszące się do jakości życia; jak również (4) zdarzenia i działania niepożądane. Ocena efektywności klinicznej może być również przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie punktów końcowych „zastępczych” – w takim przypadku wymagane jest wiarygodne wykazanie związku z punktami końcowymi istotnymi klinicznie, w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego. Ponadto zaznaczono, że punkty końcowe raportowane w analizach powinny dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami oraz mieć zasadnicze („krytyczne”) znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych (AOTMiT 2016).

W definiowaniu punktów końcowych do analizy klinicznej wzięto pod uwagę, że w procedurach rejestracyjnych nowych postaci znanych leków, zawierających substancje czynne identyczne do już dopuszczonych do obrotu, akceptowane jest podejście oparte na ekstrapolacji wyników klinicznych wykazanych w badaniach przeprowadzonych dla pierwotnej formulacji leku – w pełnym zakresie wskazań klinicznych, na nową postać leku, na podstawie wykazanej nie mniejszej ekspozycji na substancję czynną, uzyskiwaną przy zastosowaniu nowej postaci leku, w porównaniu do już zarejestrowanej (tzw. *pharmacokinetic bridging approach*). Program badań klinicznych dla wnioskowanego leku Phesgo opierał się zatem na akceptowanym przez urzędy rejestracyjne założeniu, że uzyskanie przy użyciu postaci FDC stężeń pertuzumabu i trastuzumabu w surowicy nie niższych, niż w przypadku stosowania preparatów dożylnych, skutkuje porównywalnym wysyceniem tkanki guza – a w rezultacie – porównywalną skutecznością terapii, niezależnie od zastosowanej drogi podania (EPAR Phesgo 2020). Podstawowymi danymi, na podstawie których zarejestrowana została wnioskowana terapia, były zatem wyniki oceny farmakokinetycznej. Wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa były prezentowane jako dane wspierające wnioski z oceny ekspozycji. Takie podejście w ocenie wnioskowanego leku Phesgo, a uprzednio także – trastuzumabu SC i rytuksymabu SC, zostało zaakceptowane przez Europejską Agencję Leków (EPAR Phesgo 2020, EPAR Herceptin SC 2013, EPAR MabThera SC 2014).

Przytoczone na wstępie wytyczne AOTMiT nie uwzględniają specyfiki sytuacji, w której zmiana, do której dojdzie w praktyce klinicznej na skutek podjęcia rozpatrywanej decyzji refundacyjnej polega na udostępnieniu nowej, bardziej wygodnej w stosowaniu postaci już stosowanej (i refundowanej) terapii. Standardowa, jedyna refundowana obecnie droga podania pertuzumabu, tj. długi wlew dożylny, wiąże się z ryzykiem powikłań związanych z dostępem dożylnym, jak wynaczynienie leku, mechaniczne zapalenia żył, powikłania infekcyjne, stany przewodnienia organizmu, czy zatory powietrzne. Wymienione powikłania mogą generować dalsze, niepożądane następstwa zdrowotne, a także konieczność zapewnienia kolejnego dostępu dożylnego. Celem rozwoju podskórnych form znanych leków dotychczas stosowanych w długich wlewach dożylnych (jak trastuzumab, pertuzumab czy rytuksymab), podawanych w kilkuminutowych iniekcjach, jest uproszczenie i skrócenie procesu leczniczego oraz zwiększenie komfortu leczenia, zarówno z perspektywy pacjenta, jak i personelu medycznego. Przewidywane korzyści z wdrożenia nowej formułacji leku odnoszą się zatem do aspektów pozaklinicznych (zmniejszenie dyskomfortu związanego z procedurami medycznymi, którym poddawane są chore w procesie terapii, oszczędność czasu pacjentek i personelu medycznego) oraz ograniczenia działań niepożądanych związanych infuzją dożylną.

W związku powyższym hipotezą badaną w analizie klinicznej, jak i włączonych do niej badaniach pierwotnych, nie będzie wykazanie przewagi w skuteczności lub bezpieczeństwie interwencji ocenianej nad aktualną praktyką, ale sprawdzenie, czy korzyści pozakliniczne, dotyczące poprawy komfortu leczenia i zmniejszenia zużycia zasobów (takich jak czas pracy personelu medycznego) są osiągalne przy niegorzej (*non-inferior*) skuteczności i bezpieczeństwie.

Do punktów końcowych, które powinny podlegać ocenie w analizie klinicznej dla produktu leczniczego Phesgo zaliczono zatem:

- wyniki „istotne klinicznie”, tj. odnoszące się do śmiertelności i przebiegu choroby, jakości życia pacjentek i bezpieczeństwa terapii i/lub zastępcze punkty końcowe skuteczności o wykazanym związku z wynikami istotnymi klinicznie – zgodnie z wymogami wytycznych AOTMiT;
- oraz, z uwagi na specyfikę rozpatrywanego problemu decyzyjnego, także ocenę parametrów farmakokinetycznych (ekspozycja na pertuzumab i trastuzumab) oraz dodatkowych, pozaklinicznych korzyści związanych ze zmianą postaci leku i drogi podania.

W odniesieniu do skuteczności odrębnie zdefiniowano punkty końcowe oceniane w leczeniu neoadiuwantowym, prowadzonym u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi oraz punkty końcowe

oceniane w I linii leczenia zaawansowanego (tj. przerzutowego lub nieresekcyjnego miejscowo zaawansowanego) HER2-dodatniego raka piersi.

Wczesny rak piersi z wysokim ryzykiem wznowy – leczenie neoadiuwantowe

„Złoty standard” oceny terapii onkologicznych stanowi ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*). Zarówno EMA jak i FDA wskazują, że parametr OS stanowi uniwersalny punkt końcowy umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Jednocześnie jednak jest to punkt końcowy, którego pełna (ostateczna) ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia w ramach oceny przedrejestracyjnej (tj. w badaniach III fazy). Między innymi w ocenie terapii przeciwnowotworowych stosowanych z założeniem wyleczenia, gdy nie doszło jeszcze do rozsiewu choroby, oczekiwane przeżycie chorych może być na tyle długotrwałe, że pełna ocena OS wymagałaby bardzo długiego okresu obserwacji, jak również bardzo wysokiej liczebności prób. W wytycznych rejestracyjnych obu wymienionych agencji zauważono, że z uwagi na stosunkowo długie oczekiwane przeżycie chorych na wczesnego raka piersi, ocena wpływu nowych terapii na OS (jakkolwiek pożądana) wymagałaby bardzo długiego, nawet ponad 10-letniego okresu obserwacji i bardzo wysokiej liczebności prób. Tak długie oczekiwanie na nowe, skuteczniejsze opcje terapii jest sprzeczne z interesem chorych, w szczególności pacjentek obciążonych wysokim ryzykiem wznowy. Ponadto ocena OS w u chorych na wczesnego raka piersi może być zakłócana wynikami leczenia kolejnych linii – które po progresji do choroby uogólnionej mogą być bardzo liczne (EMA 2016, FDA 2018, FDA 2020).

W toku leczenia chorej na wczesnego raka piersi pierwszą dostępną miarą skuteczności zastosowanej terapii jest ocena odpowiedzi guza na systemowe leczenie przedoperacyjne. Pierwszym, krótkoterminowym celem jest zatem uzyskanie odpowiedzi na leczenie czyli zmniejszenia lub całkowitej eradykacji inwazyjnego nowotworu z piersi i węzłów chłonnych, jeszcze przed leczeniem operacyjnym. Wykazano, że u chorych na raka piersi HER2(+) uzyskanie w wyniku leczenia przedoperacyjnego całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR – ang. *pathologic Complete Response*; w materiale operacyjnym nie stwierdza się przetrwałego raka w piersi ani przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych) jest silnie związane z długoterminowymi efektami leczenia, przede wszystkim z istotnie wydłużonym czasem do wystąpienia progresji, czyli wznowy miejscowej, przerzutów odległych lub śmierci (Cortazar 2014, Broglio 2016). Jest to związek uznawany przez międzynarodowe gremia ekspertów oraz urzędy rejestracji leków, w odniesieniu do najbardziej agresywnych podtypów raka piersi, tj. raka trójjemnego i HER2-dodatniego (Cardoso 2019, Korde 2021, EMA 2016, FDA 2020).

Dodatkową miarą odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe, stosowaną w praktyce w monitorowaniu odpowiedzi na zastosowany schemat leczenia systemowego i ocenę odpowiedzi przed podjęciem decyzji co do rodzaju leczenia chirurgicznego, jest ocena odpowiedzi klinicznej, dokonywana poprzez badanie fizykalne i/lub ocenę radiologiczną (Jassem 2020).

W długoterminowej ocenie efektu klinicznego leczenia wczesnego raka piersi stosowane są także punkty końcowe takie jak przeżycie wolne od zdarzeń chorobowych (EFS, ang. *event-free survival*) i PFS (ang. *progression-free survival*); a od momentu przeprowadzenia leczenia chirurgicznego mierzone może być także przeżycie od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*), przeżycie bez wznowy inwazyjnej (iDFS, ang. *invasive disease-free survival*), czy też przeżycie bez wznowy uogólnionej (DDFS, ang. *distant disease-free survival*). W szczególności DFS i iDFS zostały pozytywnie zwalidowane jako punkty końcowe skuteczności leczenia adiuwantowego chorych na wczesnego, HER-2 dodatniego raka piersi, pod względem związku z OS (Saad 2019, Savina 2017). Niemniej ocena wspomnianych wyników podlega już potencjalnemu zakłóceniu przez skuteczność (bądź nieskuteczność) przyjętej strategii systemowego leczenia pooperacyjnego. Stąd miary te, jakkolwiek możliwe do zastosowania w ocenie skuteczności leczenia neoadiuwantowego, stanowią wynik mniej bezpośrednio związany z tym etapem leczenia niż pCR, wymagający ponadto dłuższego okresu obserwacji.

Zaawansowany rak piersi

W zaleceniach *National Cancer Institute* dotyczących wyboru punktów końcowych do badań klinicznych u chorych na przerzutowego raka piersi podkreślono, że w doborze należy wziąć pod uwagę podtyp biologiczny nowotworu, linię leczenia, która podlega ocenie oraz wielkość oczekiwanej korzyści klinicznej. W populacji chorych z rozpoznaniem przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi rekomendowanymi głównymi punktami końcowymi są, bez względu na linię leczenia, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS). Jako drugorzędowe punkty końcowe zalecono ocenie poddać odsetek odpowiedzi na leczenie oraz wyniki oceniane z perspektywy pacjentek (PROs, ang. *patient-reported outcomes*; Seidman 2018).

Korzyści pozakliniczne, związane ze zmianą postaci / drogi podania terapii

Oczekiwany korzyściami z udostępnienia nowej postaci skojarzonej terapii pertuzumabem z trastuzumabem są, podobnie jak zostało to wykazane w przypadku innych, wcześniej dopuszczonych do obrotu

formulacji przeciwciał monoklonalnych do podawania w stałej dawce drogą podskórną – trastuzumabu SC i rytuksymabu SC (*Abad-Sazatornil 2021, Altini 2020, Ciruelos 2020, Ferreira 2019, Pivot 2017, Ponzetti 2016, Pivot 2013*):

- z perspektywy pacjentek: krótszy czas spędzony w gabinecie zabiegowym i zmniejszenie dyskomfortu związanego z podaniem;
- z perspektywy personelu medycznego: krótszy czas spędzony na przygotowaniu i podawaniu terapii oraz większa łatwość/wygoda podawania leków.

Z uwagi na brak rekomendacji/standardów dotyczących metod oceny tego typu pozaklinicznych punktów końcowych przyjęto, że w analizie klinicznej będą raportowane wszystkie korzyści pozakliniczne ocenione w dostępnych badaniach klinicznych.

Ocena bezpieczeństwa

W ocenie bezpieczeństwa ocenianej terapii, mając na uwadze klasę leków i rodzaj modyfikacji terapii (nowa droga podania przeciwciał monoklonalnych), poza oceną punktów końcowych w postaci zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich, poważnych i najczęściej występujących), należy także uwzględnić ocenę immunogenności.

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa oraz profilu farmakokinetycznego i korzyści pozaklinicznych związanych z drogą podania produktu leczniczego Phesgo, preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach (FDC, ang. *fixed-dose combination*), w postaci do wstrzyknięć podskórnych (SC) [pertuzumab/trastuzumab FDC], w populacji chorych na wczesnego (w leczeniu neoadiuwantowym) lub zaawansowanego (I linia leczenia), HER2-dodatniego raka piersi. Ocena efektywności klinicznej zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.0 (Higgins 2019).

W celu odnalezienia najlepszych dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny. Wyszukiwanie i selekcja badań do przeglądu systematycznego będzie oparta na kryteriach sformułowanych w schemacie PICOS (P – populacja, I – interwencja, C – komparatory, O – punkty końcowe / miara wyniku, S – rodzaj / metodyka badań). Ustalone kryteria PICOS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Schemat PICOS ustalony dla analizy klinicznej terapii pertuzumab/trastuzumab FDC we wnioskowanym wskazaniu – przegląd systematyczny badań pierwotnych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<p>Kobiety lub mężczyźni z rozpoznaniem inwazyjnego, HER2-dodatniego raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> 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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Leczenie pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie preparatu złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego: <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu ze standardową chemioterapią neoadiuwantową [wczesny rak piersi]*; • w skojarzeniu z docetakselem [zaawansowany rak piersi]. 	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych • dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL Phesgo
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Leczenie pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie odrębnych preparatów: <ul style="list-style-type: none"> • pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania dożylnego; • pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania podskórnego; w skojarzeniach z chemioterapią analogicznie jako zdefiniowano przy opisie interwencji.	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych • dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL Perjeta i/lub Herceptin
Punkty końcowe /Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ○ przeżycie całkowite / śmiertelność (OS); ○ przeżycie wolne od wznowy choroby (DFS) [wczesny rak piersi]; ○ przeżycie wolne od wznowy inwazyjnej (iDFS) [wczesny rak piersi]; ○ przeżycie wolne od progresji (PFS); ○ całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) [wczesny rak piersi]; ○ odpowiedź kliniczna (co najmniej częściowa); ○ jakość życia. • Profil farmakokinetyczny (ocena ekspozycji na substancje czynne). • Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ○ zdarzenia niepożądane; ○ immunogenność. • Ocena drogi podania: <ul style="list-style-type: none"> ○ korzyści pozakliniczne z perspektywy pacjentek (wszystkie wyniki raportowane w badaniach); ○ korzyści pozakliniczne z perspektywy personelu medycznego (wszystkie wyniki raportowane w badaniach). 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/dodatkových wyników w stosunku do publikacji pełnotekstowej (w przypadku badań opublikowanych).
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym – pragmatyczne); 	<ul style="list-style-type: none"> • badania przedkliniczne (modele zwierzęce, <i>in vitro</i>, <i>in silico</i>) • opisy przypadków;

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • 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] 	<ul style="list-style-type: none"> • analizy ekonomiczne; • opracowania wtórne**

* zgodnie z ChPL Phesgo w przypadku zastosowania pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi leczenie pertuzumabem + trastuzumabem powinno być kontynuowane po leczeniu chirurgicznym o założeniu radykalnym, bez skojarzenia z chemioterapią, do 18 cykli terapii anty-HER2 łącznie; wniosek o refundację leku Phesgo obejmuje tylko cykle podawane przedoperacyjnie (neoadiuwant); z uwagi na specyfikę problemu decyzyjnego (ocena nowej postaci leku i związane z tym, przewidywane ograniczenie programu badań klinicznych do wybranych wskazań) za zasadne uznano poszerzenie definicji interwencji w przeglądzie systematycznym o terapię adiuwantową; szczegółowo przyjęte kryteria włączenia uzasadniono w APD;

** z wyjątkiem raportów HTA i przeglądów systematycznych spełniających odrębnie określone kryteria.

W wyszukiwaniu nie będą stosowane ograniczenia czasowe. Do przeglądu włączane będą publikacje w języku polskim lub angielskim.

W analizie klinicznej zostaną także uwzględnione raporty HTA i przeglądy systematyczne, w których przedstawiono wyniki oceny wnioskowanej terapii w zakresie któregośkolwiek z wyżej predefiniowanych punktów końcowych, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (zdefiniowanie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy.

Ponadto przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa, w oparciu o rejestry podane w wytycznych HTA AOTMiT (*EudraVigilance* – EMA, *VigiAccess™* - WHO Uppsala Monitoring Center), informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne i inne komunikaty i analizy dotyczące oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu oraz profil bezpieczeństwa opisany w ChPL Phesgo.

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Phesgo w populacji docelowej określonej we wniosku.

W przypadku wykazania istotnych różnic w efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem technologii opcjonalnych, analizę należy przeprowadzić techniką kosztów-użyteczności, gdzie jednostkę wyników zdrowotnych stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W przypadku braku istotnych

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Phesgo w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Phesgo jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu wnioskowanej technologii w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie historycznych danych dotyczących refundacji leków lub polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Phesgo. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały rynkowe wnioskowanej technologii oraz opcjonalnych schematów leczenia. Ostatnim etapem analizy

wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenie wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacje siły zaleceń i jakości dowodów naukowych w wytycznych klinicznych

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	
Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją	A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce
II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)	B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce
III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych	C – wskazania określone indywidualnie
IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów	
St Gallen International Consensus Guideline	
Nie stosowano kategoryzacji zaleceń w odniesieniu do poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji. Rekomendacje formułowano na podstawie wyników głosowania ekspertów włączonych do panelu eksperckiego podczas międzynarodowej konferencji w St Gallen.	
European Society of Medical Oncology (ESMO)	
Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>)	Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. <i>Grade of Recommendation</i>)
I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez cech heterogeniczności	A – silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną- silna rekomendacja

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

II – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna badania lub meta-analizy takich badań lub badań z heterogenicznością)	B – silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią- ogólnie rekomendowane
III – prospektywne badania kohortowe	C – niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie
IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane
V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów	E – silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Kategorie dowodów naukowych i konsensusu (NCCN Categories of Evidence and Consensus)

1	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
2A	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
2B	Konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
3	Bez względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, eksperci NCCN są zasadniczo niezgodni co do tego, czy zastosowanie interwencji jest właściwe

Kategorie preferencji (NCCN Categories of Preference)

Interwencja preferowana	Interwencje wskazane na podstawie wyższej skuteczności, bezpieczeństwa i na podstawie dowodów naukowych; oraz – jeżeli jest to zasadne – na podstawie dostępności finansowej
Inna rekomendowana interwencja	Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub gorzej udokumentowane (dane niedojrzałe) albo przy porównywalnej skuteczności istotnie mniej dostępne finansowo
Interwencja przydatna w szczególnych przypadkach	Inne interwencje, które mogą być zastosowane w wyselekcjonowanych populacjach pacjentów (określonych w rekomendacji)
Zastosowanie wszystkich interwencji rekomendowanych zgodnie z w/w kategoriami preferencji jest uważane za właściwe	

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>	
Typy rekomendacji (z ang. <i>Types of Recommendations</i>)	
Oparta na dowodach naukowych	Wystarczające dowody pochodzące z opublikowanych badań do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej
Formalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane jako niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Wobec powyższego, panel ekspertów przeprowadził proces formalnego konsensusu dotyczącego tej rekomendacji, która jest uważana za aktualnie najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej. Członkowie panelu mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji (silna, umiarkowana, słaba). Wyniki formalnego konsensusu są podsumowane w rekomendacjach i przedstawione w danych zawartych w suplemencie.
Nieformalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane za niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Rekomendacja jest uważana za najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej w oparciu o nieformalny konsensus panelu ekspertów. Członkowie panelu zgadzają się, że formalny konsensus nie jest wymagany z przyczyn przedstawionych w przeglądzie systematycznym i dyskusji. Autorzy mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji.
Brak rekomendacji	Brak wystarczających dowodów lub zgody na zawarcie rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej w danym momencie. Panel ekspertów uznał dostępne dowody za niewystarczające i stwierdzono, że jest to mało prawdopodobne, aby formalny konsensus osiągnął poziom porozumienia wymagany do wydania zalecenia.
Siła rekomendacji (z ang. <i>Strength of Recommendations</i>)	
Silna	<p>Istnieje duże przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ silnych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają szkodę) ▪ spójnych wynikach bez lub z małymi wyjątkami ▪ niewielkich lub żadnych podejrzaniach niskiej jakości badań ▪ zgodności wśród ekspertów panelu <p>Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>
Umiarkowana	<p>Istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenia odzwierciedlają najlepszą praktykę. Rekomendacje oparte na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ograniczonych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają ryzyko) ▪ spójne wyniki bez lub z małymi wyjątkami ▪ małe lub brak podejrzeń o słabej jakości badań ▪ zgodność wśród ekspertów panelu

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.

Słaba

Istnieje niewielkie przekonanie, że zalecenie stanowi najlepszą praktykę. Rekomendacja w oparciu o:

- ograniczone dowody wskazujące na rzeczywisty zysk netto (np. korzyści przewyższają ryzyko)
- spójne wyniki z istotnymi wyjątkami
- podejrzenie słabej jakości badań
- zgodność wśród ekspertów panelu

Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.

Jakość dowodów naukowych (z ang. *Rating Strength of Evidence*)

Wysoka

Silne przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu (tj. równowagę korzyści vs szkody) i że dalsze badania nie zmienią ani wielkości, ani kierunku tego efektu.

Umiarkowana

Umiarkowane przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu, jednak mogą zmienić jego wielkość.

Niska

Niewielka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i kierunek tego efektu.

Niewystarczająca

Dowody są niewystarczające, aby dostrzec prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą dostarczyć więcej informacji w tym temacie. Wykorzystanie opinii eksperckiej z konsensusu jest uzasadnione w celu uzyskania wyników związanych w temacie.

10.2 Leki refundowane w Polsce u chorych na raka piersi w ramach leczenia skojarzonego pertuzumabem i trastuzumabem

Tabela 19. Leki refundowane w Polsce u chorych na raka piersi w ramach leczenia skojarzonego pertuzumabem i trastuzumabem (MZ 20/08/2021).

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Substancja czynna: pertuzumabum								
Perjeta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol.	1147.0, Pertuzumab	11016,00	11566,80	11566,80	B.9.	bezpłatny	0
Substancja czynna: trastuzumabum								
Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg	1 fiol. po 6 ml	1082.0, Trastuzumabum	6925,50	7271,78	2786,98	B.9.	bezpłatny	0
Herzuma, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku	1082.0, Trastuzumabum	1598,40	1678,32	952,22	B.9.; B.58.	bezpłatny	0
Herzuma, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku	1082.0, Trastuzumabum	1527,12	1603,48	952,22	B.9.; B.58.	bezpłatny	0
Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiolka po 20 ml	1082.0, Trastuzumabum	906,88	952,22	952,22	B.9.; B.58.	bezpłatny	0
Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiolka po 50 ml	1082.0, Trastuzumabum	2539,25	2666,21	2666,21	B.9.; B.58.	bezpłatny	0
Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku 15 ml	1082.0, Trastuzumabum	1458,00	1530,90	952,22	B.9.; B.58.	bezpłatny	0
Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol. proszku	1082.0, Trastuzumabum	3161,16	3319,22	2666,21	B.9.; B.58.	bezpłatny	0
Ontruzant, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. 15 ml	1082.0, Trastuzumabum	1634,89	1716,63	952,22	B.9.; B.58.	bezpłatny	0

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku	1082.0, Trastuzumabum	1240,70	1302,74	952,22	B.9.; B.58.	bezpłatny	0
Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol. proszku	1082.0, Trastuzumabum	3126,60	3282,93	2666,21	B.9.; B.58.	bezpłatny	0
Zercepac, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.	1082.0, Trastuzumabum	972,00	1020,60	952,22	B.9.; B.58.	bezpłatny	0

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

10.3 Opis komparatora

10.3.1 Skojarzone leczenie pertuzumabem i trastuzumabem – charakterystyka leków

Leki aktualnie stosowane u chorych na HER2-dodatniego raka piersi, w ramach terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem (formulacje jednoskładnikowe), scharakteryzowano poniżej, na podstawie aktualnych charakterystyk oryginalnych produktów leczniczych, zawierających pertuzumab (Perjeta; *ChPL Perjeta*), trastuzumab do wlewów dożylnych (Herceptin IV; *ChPL Herceptin*) oraz trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych (Herceptin SC; *ChPL Herceptin*).

Tabela 20. Opis komparatora – leki stosowane obecnie w ramach skojarzonej terapii pertuzumabem i trastuzumabem.

	Pertuzumab	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
Podmioty odpowiedzialne, posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (podano dla produktów leczniczych objętych refundacją)†	Roche Registration GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • Celltrion Healthcare Hungary Kft. (Herzuma) • Amgen Europe B.V. (Kanjinti) • Mylan S.A.S. (Ogivri) • Samsung Bioepis NL B.V. (Ontruzant) • Pfizer Europe MA EEIG (Trazimera) • Accord Healthcare S.L.U. (Zercepac) 	Roche Registration GmbH
Preparaty, na podstawie których scharakteryzowano lek	Perjeta 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Herceptin, 150 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	Herceptin, 600 mg, roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne	leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne	leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Kod ATC	L01XC13	L01XC03	L01XC03
Mechanizm działania	Pertuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest dokładnie na-	Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się wy-	Produkt Herceptin do podawania podskórnego zawiera rekombinowaną hialuronidazę ludzką (rHuPH20), enzym wykorzystywany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

	Pertuzumab	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
	<p>czynnika wzrostu typu 2 (HER2), dzięki czemu blokuje zależną od ligandu heterodimeryzację HER2 z innymi członkami rodziny HER, w tym EGFR, HER3 i HER4. W rezultacie tego 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 odpowiednie zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto pertuzumab pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). Chociaż pertuzumab sam powoduje hamowanie proliferacji ludzkich komórek nowotworowych, stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem istotnie zwiększa aktywność przeciwnowotworową w modelach ksenoprzeszczepu z nadmierną ekspresją HER2.</p>	<p>wzrostu typu 2 (receptora HER2). Nadekspresja HER2 występuje w 20%-30% przypadków pierwotnych nowotworów piersi. Badania mające na celu określenie częstości występowania nadekspresji HER2 w raku żołądka z wykorzystaniem badań immunohistochemicznych (IHC) oraz fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub chromogenicznej hybrydyzacji in situ (CISH) wykazały dużą zmienność w tym zakresie z wartościami od 6,8% do 34,0% dla IHC oraz 7,1% do 42,6% w przypadku FISH. Badania dowodzą, że pacjenci z rakiem piersi, w których występuje nadekspresja receptora HER2, mają krótszy czas przeżycia bez objawów choroby w porównaniu do pacjentów z nowotworami bez nadekspresji receptora HER2. Zewnątrzkomórkowa domena receptora (ECD, p105) może złuszczać się do krwi i można ją oznaczać w próbkach surowicy krwi. Trastuzumab wiąże się z dużym powinowactwem i specyficznością z subdomeną IV związaną z błoną w regionie zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2. Związanie trastuzumabu z receptorem HER2 hamuje niezależne od ligandu, przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu zewnątrzkomórkowej domeny jako mechanizmowi aktywacji HER2. W rezultacie trastuzumab hamuje proliferację komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2 co wykazano zarówno w badaniach in vitro jak i u zwierząt. Dodatkowo, trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). <i>In vitro</i> wykazano, że cytotoksyczność typu ADCC stymulowana trastuzumabem jest preferencyjnie wywierana na komórki guza wykazujące nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2.</p>	<p>podawanych jednocześnie leków w przypadku wstrzyknięć podskórnych.</p> <p>Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER2). Nadekspresja HER2 występuje w 20%-30% przypadków pierwotnych nowotworów piersi. Badania dowodzą, że pacjenci z rakiem piersi, u których występuje nadekspresja receptora HER2, mają krótszy czas przeżycia bez objawów choroby w porównaniu do pacjentów z nowotworami bez nadekspresji receptora HER2. Zewnątrzkomórkowa domena receptora (ECD, p105) może złuszczać się do krwi i można ją oznaczać w próbkach surowicy krwi. Trastuzumab wiąże się z dużym powinowactwem i specyficznością z subdomeną IV zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2 w regionie wiązania go z błoną komórkową. Związanie trastuzumabu z receptorem HER2 hamuje niezależne od ligandu, przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu zewnątrzkomórkowej domeny, jako mechanizmowi aktywacji HER2. W rezultacie trastuzumab hamuje proliferację komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2, co wykazano zarówno w badaniach in vitro jak i u zwierząt. Dodatkowo, trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). <i>In vitro</i> wykazano, że cytotoksyczność typu ADCC stymulowana trastuzumabem jest preferencyjnie wywierana na komórki guza wykazujące nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2.</p>
Wskazania do stosowania*	<p><u>Rak piersi we wczesnym stadium</u></p> <p>Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy; 	<p><u>Rak piersi</u></p> <p><u>Rak piersi z przerzutami</u></p> <p>Herceptin jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> w monoterapii w leczeniu tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy che- 	<p><u>Rak piersi</u></p> <p><u>Rak piersi z przerzutami</u></p> <p>Herceptin jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> w monoterapii w leczeniu tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy che-

Pertuzumab	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
<p>• leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy.</p> <p>Rak piersi z przerzutami</p> <p>Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem 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.</p>	<p>mioteraapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Upřednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i tak-sany, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracykliny są niewskazane. • w skojarzeniu z docetaksem w leczeniu tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. • w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem. <p><u>Wczesne stadium raka piersi</u></p> <p>Produkt Herceptin jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po operacji, chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana). • po chemioterapii adjuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetaksem. • w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny. • w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią i następnie w terapii adjuwantowej opartej o Herceptin w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza >2 cm średnicy. 	<p>mioteraapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Upřednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i tak-sany, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracykliny są niewskazane. • w skojarzeniu z docetaksem w leczeniu tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. • w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem. <p><u>Wczesne stadium raka piersi</u></p> <p>Produkt Herceptin jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po operacji, chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana). • po chemioterapii adjuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetaksem. • w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny. • w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią i następnie w terapii adjuwantowej opartej o Herceptin w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza >2 cm średnicy.

	Pertuzumab	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
Kompetencje niezbędne do zastosowania leku		<p>Herceptin powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzutowym lub wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono, za pomocą odpowiednio walidowanych testów, w komórkach guza, albo nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2.</p> <p><u>Rak żołądka z przerzutami</u></p> <p>Herceptin w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej.</p> <p>Herceptin powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, u których stwierdzono w komórkach guza nadekspresję HER2, określaną jako IHC2+ i potwierdzoną wynikami SISH lub FISH lub przez wynik IHC3+. W diagnostyce guza powinny być zastosowane odpowiednie i zwalidowane metody oceny.</p>	<p>Produkt Herceptin powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzutowym lub wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono, za pomocą odpowiednio walidowanych testów, w komórkach guza, albo nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Leczenie produktem leczniczym Perjeta powinno być rozpoczynane tylko pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Produkt leczniczy Perjeta powinien być podawany przez personel medyczny przygotowany do wdrożenia odpowiedniego postępowania na wypadek reakcji anafilaktycznej oraz w warunkach umożliwiających natychmiastowy dostęp do urządzeń do resuscytacji.</p> <p>Produkt leczniczy Perjeta może być stosowany tylko u pacjentów z HER2-dodatnim statusem guza, określonym jako wynik 3+ w przypadku metody immunohistochemicznej (IHC) i (lub) wskaźnik $\geq 2,0$ w przypadku hybrydyzacji in situ (ISH), oznaczonym za pomocą zwalidowanego testu. Aby zapewnić otrzymanie dokładnych i odtwarzalnych wyników testu należy go przeprowadzić w specjalistycznym laboratorium, które zapewnia walidację stosowanych metod analitycznych. Pełna instrukcja wykonania testów i in-</p>	<p>Leczenie produktem Herceptin powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej i powinno być podawane wyłącznie przez personel medyczny.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2.</p> <p>Przed podaniem produktu leczniczego należy sprawdzić etykiety produktu w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać leku (do podawania dożylnego lub postać o stałej dawce do podawania podskórnego), zgodna z zaleceniami. Postać dożylna produktu Herceptin nie jest przeznaczona do podawania podskórnego i należy podawać ją wyłącznie we wlewie dożylnym. Zamiana leczenia z produktu Herceptin do podawania dożylnego na produkt Herceptin do podawania podskórnego</p>	<p>Stosowanie leku Herceptin powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2.</p> <p>Ważne jest, aby każdorazowo sprawdzać etykiety produktu w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać leku (do podawania dożylnego lub postać o stałej dawce do podawania podskórnego), zgodna z zaleceniami. Produkt Herceptin o stałej dawce do podawania podskórnego nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być stosowany wyłącznie w formie wstrzyknięcia podskórnego. Zamiana leczenia</p>

Pertuzumab	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
<p>interpretacji wyników znajduje się w ulotkach informacyjnych zwalidowanych testów, stosowanych do oznaczania HER2.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana początkowa dawka nasycająca pertuzumabu wynosi 840 mg podawanych w 60-minutowym wlewie dożylnym, po którym co 3 tygodnie podaje się dawkę podtrzymującą 420 mg przez 30 do 60 minut. Zaleca się obserwację pacjenta przez 30-60 minut po zakończeniu każdej infuzji produktu leczniczego Perjeta. Okres obserwacji powinien być zakończony przed każdą następującą po nim infuzją trastuzumabu lub chemioterapią.</p> <p>Produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab należy podawać sekwencyjnie i nie należy ich mieszać w tym samym worku infuzyjnym. Produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab mogą być podawane w dowolnej kolejności. Gdy trastuzumab jest podawany razem z produktem leczniczym Perjeta zaleca się, by postępować według schematu dawkowania raz na 3 tygodnie w przypadku trastuzumabu podawanego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • we wlewie dożylnym w początkowej dawce nasycającej trastuzumabu wynoszącej 8 mg/kg mc., po którym co 3 tygodnie podawana jest dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc. lub • w stałej dawce trastuzumabu w postaci wstrzyknięcia podskórnego (600 mg) podawanej co 3 tygodnie, niezależnie od masy ciała pacjenta. <p>U pacjentów przyjmujących taksan, produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab należy podawać przed taksanem.</p> <p>W przypadku podawania z produktem leczniczym Perjeta, leczenie docetakselem można rozpocząć od dawki 75 mg/m² pc., a następnie dawkę tę zwiększyć do 100 mg/m² pc., w zależności od wybranego schematu dawkowania i tolerowania dawki początkowej. Alternatywnie, docetaksel może być podawany w dawce 100 mg/m² pc. co 3 tygodnie od początku leczenia, również w zależności od wybranego schematu dawkowania. W</p>	<p>i odwrotnie, w co 3-tygodniowym schemacie dawkowania (q3w), była oceniana w badaniu MO22982.</p> <p>W celu zapobieżenia pomyłkom medycznym ważne jest sprawdzenie etykiet na fiolkach aby upewnić się, że lekiem przygotowywanym i podawanym jest Herceptin (trastuzumab) a nie Kadcyła (trastuzumab emtanzyna).</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p><u>Rak piersi z przerzutami</u></p> <p><i>Schemat trzytygodniowy</i> – Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po podaniu dawki nasycającej.</p> <p><i>Schemat tygodniowy</i> – Zalecana początkowa dawka nasycająca produktu Herceptin wynosi 4 mg/kg masy ciała. Zalecana cotygodniowa dawka podtrzymująca produktu Herceptin wynosi 2 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie tygodnia od podania dawki nasycającej.</p> <p><i>Stosowanie w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem</i> – W kluczowych badaniach (H0648g, M77001) paklitaksel lub docetaksel był podawany następnego dnia od podania pierwszej dawki produktu Herceptin (dawkowanie, patrz ChPL paklitakselu lub docetakselu) i natychmiast po kolejnych dawkach produktu Herceptin, jeżeli poprzednio podana dawka produktu Herceptin była dobrze tolerowana.</p> <p><i>Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy</i> – W kluczowym badaniu (BO16216) produkt Herceptin i anastrozol były podawane od pierwszego dnia. Nie stosowano ograniczeń odstępów czasowych podawania produktu Herceptin i anastrozolu (dawkowanie patrz ChPL anastrozolu lub innego inhibitora aromatazy).</p> <p><u>Wczesne stadium raka piersi</u></p> <p><i>Schemat trzytygodniowy i tygodniowy</i> – W schemacie trzytygodniowym zalecana początkowa dawka nasycająca produktu Herceptin wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca produktu Herceptin powtarzana w</p>	<p>z produktu Herceptin do podawania dożylnego na produkt Herceptin do podawania podskórnego i odwrotnie, w co 3-tygodniowym schemacie dawkowania (q3w), była oceniana w badaniu MO22982.</p> <p>W celu zapobieżenia pomyłkom medycznym ważne jest sprawdzenie etykiet na fiolkach aby upewnić się, że lekiem przygotowywanym i podawanym jest Herceptin (trastuzumab) a nie Kadcyła (trastuzumab emtanzyna).</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana stała dawka leku Herceptin do podawania podskórnego wynosi 600 mg niezależnie od masy ciała pacjenta. Nie ma konieczności podawania dawki nasycającej. Dawkę należy podawać podskórnie przez 2–5 minut co 3 tygodnie.</p> <p>W badaniu rejestracyjnym (BO22227) produkt Herceptin do podawania podskórnego był stosowany w chemioterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium. Schemat chemioterapii przedoperacyjnej obejmował stosowanie docetakselu (75 mg/m²), po którym podawano FEC (5FU, epirubicynę i cyklofosfamid) w standardowej dawce.</p> <p><i>Czas trwania leczenia</i> – Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami powinni być leczeni lekiem Herceptin do progresji choroby. Pacjenci z wczesnym rakiem piersi powinni otrzymywać lek Herceptin przez 1 rok lub do momentu nawrotu choroby, w zależności, co wystąpi pierwsze. Nie zaleca się leczenia chorych na niezaawansowanego raka piersi dłużej niż 1 rok.</p> <p><i>Zmniejszenie dawki</i> – W przeprowadzonych badaniach klinicznych nie zmniejszono dawki produktu Herceptin. Pacjenci mogą kontynuować leczenie w czasie trwania odwracalnej mielosupresji wywołanej chemioterapią, w tym czasie powinni być jednakże uważnie obserwowani pod kątem występowania powikłań neutropenii. W celu uzyskania informacji dotyczącej redukcji dawek lub opóźnienia podawania paklitakselu, docetakselu lub inhibitora aromatazy, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). W przypadku zmniejszenia wartości</p>

Pertuzumab	Trastuzumab do wlewoń IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
<p>przypadku stosowania schematu opartego na karbopla- tynie zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. przez cały czas trwania leczenia (bez zwiększania dawki). Podczas podawania z produktem leczniczym Perjeta w terapii adjuwantowej, zalecana dawka paklitakselu wy- nosi 80 mg/m² pc. raz w tygodniu przez 12 tygodniowych cykli.</p> <p>U pacjentów otrzymujących schemat leczenia oparty na antracyklinach, produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab należy podawać po zakończeniu podawania całego sche- matu opartego na antracyklinach.</p> <p><i>Rak piersi z przerzutami</i></p> <p>Produkt leczniczy Perjeta należy podawać w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem. Leczenie produktem Perjeta i trastuzumabem można kontynuować do progre- sji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności, nawet, jeśli leczenie docetakselem zostało przerwane.</p> <p><i>Rak piersi we wczesnym stadium</i></p> <p>W leczeniu neoadjuwantowym produkt Perjeta powinien być podawany przez 3–6 cykli w skojarzeniu z trastuzu- mabem i chemioterapią jako część pełnego schematu le- czenia wczesnego raka piersi.</p> <p>W leczeniu adjuwantowym produkt leczniczy Perjeta na- leży podawać w skojarzeniu z trastuzumabem łącznie przez jeden rok (do 18 cykli lub do nawrotu choroby, bądź do wystąpienia niepoddającej się leczeniu toksycz- ności, w zależności co wystąpi pierwsze) jako część peł- nego schematu leczenia wczesnego raka piersi oraz nie- zależnie od czasu leczenia chirurgicznego. Leczenie po- winno obejmować standardową chemioterapię opartą na antracyklinach i (lub) taksanach. Podawanie produktu Perjeta i trastuzumabu należy rozpocząć w 1. dniu pierw- szego cyklu zawierającego taksan i kontynuować nawet po zakończeniu chemioterapii.</p> <p><i>Opóźnienie podania lub pominięcie dawki</i></p> <p>Zalecenia dotyczące opóźnienia podania lub pominięcia dawki, patrz Tabela poniżej.</p>	<p>trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po podaniu dawki nasycającej. W schemacie tygodniowym (początkowa dawka nasycą- jąca wynosi 4 mg/kg masy ciała, a następnie 2 mg/kg masy ciała co tydzień) w skojarzeniu z paklitakselem po chemio- terapii z użyciem doksorubicyny i cyklofosfamidu.</p> <p><i>Rak żołądka z przerzutami</i></p> <p><i>Schemat trzytygodniowy</i> – Zalecana początkowa dawka na- sycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka pod- trzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po dawce nasycającej.</p> <p><i>Rak piersi i rak żołądka</i></p> <p><i>Czas trwania leczenia</i> – Pacjenci z rakiem piersi z przerzu- tami lub rakiem żołądka z przerzutami powinni być lezeni produktem Herceptin do progresji choroby. Pacjenci z wczesnym rakiem piersi powinni być lezeni produktem Herceptin przez rok lub do momentu nawrotu choroby, w zależności, co wystąpi pierwsze. U chorych z rakiem piersi we wczesnym stadium nie zaleca się prowadzenia terapii przez okres dłuższy niż rok.</p> <p><i>Zmniejszenie dawki</i> – W przeprowadzonych badaniach kli- nicznych nie zmniejszono dawki produktu Herceptin. Pa- cjenci mogli kontynuować leczenie w czasie trwania od- wracalnej, wywołanej chemioterapią, mielosupresji, po- winni być jednakże, w tym czasie, uważnie obserwowani pod kątem występowania powikłań neutropenii. W celu uzyskania informacji dotyczącej redukcji dawek lub opóź- niania podawania paklitakselu, docetakselu lub inhibitora aromatazy, patrz odpowiednie ChPL. Jeżeli wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) zmniejszy się w stosunku do wartości wyjściowej ≥ 10 punktów procentowych ORAZ do wartości wyjściowej ≥ 10 punktów procentowych ORAZ poniżej 50%, należy wstrzymać leczenie i powtórzyć po- niżej LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli wartość LVEF nie uległa poprawie lub doszło do jej dalszego zmniejszenia w którymś momencie w którymś czasie, należy podać zastrzyk w miejscu serca (CHF ang. <i>congestive heart failure</i>), zdecydowanie zaleca się przerwanie stosowania produktu Herceptin, leży wstrzykiwać je w innym miejscu. Pacjentów należy</p>	<p>frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) w stosunku do wartości wyjściowej o >10 punktów procentowych ORAZ poniżej poziomu 50% leczenie należy wstrzymać, a następnie powtórzyć ocenę parametru LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeśli wartość LVEF nie uległa poprawie, lub doszło do jej dalszego zmniejszenia lub jeśli rozwinęła się objawowa zastoinowa niewydolność serca (CHF ang. <i>congestive heart failure</i>), zdecydowanie zaleca się prze- rwanie podawania leku Herceptin, chyba że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa, a na- stępnie poddani obserwacji.</p> <p><i>Dawki pominięte</i> – W przypadku pominięcia dawki leku Herceptin do podawania podskórnego zaleca się jak naj- szybsze podanie dawki 600 mg (tj. dawki pominiętej). Przerwa między kolejnymi podaniami leku Herceptin do podawania podskórnego nie powinna być krótsza niż 3 ty- godnie.</p> <p><i>Szczególne grupy pacjentów</i> – Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki ukierunkowanych na stoso- wanie leku u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjen- tów z niewydolnością nerek czy wątroby. W populacyjnych analizach farmakokinetyki leku nie stwierdzono, że wiek lub niewydolność nerek wpływają na dystrybucję trastu- zumabu.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> – Stosowanie produktu Herceptin u dzieci i młodzieży nie jest wskazane.</p> <p><i>Sposób podawania</i></p> <p>Dawkę 600 mg należy podawać wyłącznie w postaci wstrzyknięcia podskórnego trwającego 2–5 minut co trzy tygodnie. Zastrzyk należy podawać zamiennie w lewe i prawe udo. Kolejne zastrzyki należy podawać w miejscu oddalonym od miejsca podawania poprzedniego o przy- miar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli wartość LVEF nie uległa poprawie lub doszło do jej dalszego zmniejszenia w którymś momencie w którymś czasie, należy podać zastrzyk w miejscu serca (CHF ang. <i>congestive heart failure</i>), zdecydowanie zaleca się przerwanie stosowania produktu Herceptin, leży wstrzykiwać je w innym miejscu. Pacjentów należy</p>

Pertuzumab		Trastuzumab do wlewów IV		Trastuzumab do wstrzyknięć SC
Czas między dwoma kolejnymi wlewami	Perjeta	Trastuzumab		<p>chyba że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa i następnie poddani obserwacji.</p> <p>obserwować, przez co najmniej sześć godzin po pierwszym wstrzyknięciu leku oraz przez dwie godziny po kolejnych wstrzyknięciach pod kątem objawów reakcji związanych z podaniem leku.</p> <p><i>Dawki pominięte</i> – W przypadku pominięcia podania dawki o tydzień lub mniej, należy podać jak najszybciej zwykłą dawkę podtrzymującą (schemat tygodniowy: 2 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg). Nie należy czekać na następny zaplanowany cykl. Następne dawki podtrzymujące powinny być podawane odpowiednio po 7 lub 21 dniach zgodnie z cotygodniowym lub trzytygodniowym schematem podawania. W przypadku pominięcia podania dawki o więcej niż tydzień, należy jak najszybciej podać ponownie dawkę nasycającą produktu Herceptin przez około 90 minut (schemat tygodniowy: 4 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 8 mg/kg). Następne dawki podtrzymujące produktu Herceptin powinny być podawane odpowiednio 7 dni lub 21 później zgodnie z cotygodniowym lub trzytygodniowym schematem podawania.</p> <p><i>Szczególne grupy pacjentów</i> – Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki ukierunkowanych na stosowanie leku u osób starszych, ani u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. W populacyjnych analizach farmakokinetyki leku nie stwierdzono, że wiek lub niewydolność nerek wpływają na dystrybucję trastuzumabu.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> – Stosowanie produktu leczniczego Herceptin u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Dawka nasycająca produktu Herceptin powinna być podawana w 90-minutowym wlewie dożylnym. Nie podawać we wstrzyknięciu lub bolusie. Wlew dożylny produktu Herceptin powinien być prowadzony przez wykwalifikowany personel przygotowany do leczenia anafilaksji i mający zapewniony dostęp do zestawu ratującego życie. Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej sześć godzin, od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez 2 godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów, pod kątem wystąpienia objawów takich jak: gorączka, dreszcze lub innych objawów</p>
		dożylnie	podskórnie	
< 6 tygodni	Dawkę 420 mg mc. trastuzumabu w postaci dożylnej należy podać tak szybko, jak to możliwe. Nie należy czekać do kolejnej zaplanowanej dawki. Następnie, należy powrócić do pierwotnego harmonogramu dawkowania.	Dawkę 6 mg/kg mc. trastuzumabu w postaci dożylnej należy podać tak szybko, jak to możliwe. Nie należy czekać do kolejnej zaplanowanej dawki. Następnie, należy powrócić do pierwotnego harmonogramu dawkowania.	Stalą dawkę 600mg trastuzumabu w postaci podskórnej należy podać tak szybko, jak to możliwe. Nie należy czekać do kolejnej zaplanowanej dawki.	
≥ 6 tygodni	Należy ponownie podać dawkę nasycającą 840 mg mc. trastuzumabu w postaci dożylnej w 60-minutowym wlewie, a następnie podawać dawkę podtrzymującą 420 mg dożylnie co 3 tygodnie.	Należy ponownie podać dawkę nasycającą 8 mg/kg mc. trastuzumabu w postaci dożylnej w czasie około 90 minut, a następnie należy podawać dawkę podtrzymującą 6 mg/kg mc. dożylnie co 3 tygodnie.		
<p><i>Zmiana dawki</i></p> <p>Nie zaleca się zmniejszania dawek produktu leczniczego Perjeta lub trastuzumabu. Szczegółowe informacje dotyczące trastuzumabu, patrz ChPL.</p>				

Pertuzumab	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
	<p>Pacjenci mogą kontynuować terapię w okresie odwracalnego zahamowania czynności szpiku, wywołanego przez chemioterapię, jednak w tym czasie należy ich uważnie obserwować w celu wykrycia ewentualnych powikłań związanych z występowaniem neutropenii. Informacje o modyfikacjach dawek docetakselu i innych chemioterapii znajdują się w odpowiednich ChPL.</p> <p>W przypadku przerwania terapii trastuzumabem należy przerwać stosowanie produktu Perjeta.</p> <p><i>Zaburzenie czynności lewej komory</i></p> <p>Należy odstawić produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab na co najmniej 3 tygodnie w przypadku jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na występowanie zastoinowej niewydolności serca. W przypadku potwierdzenia objawowej niewydolności serca podawanie produktu Perjeta należy przerwać.</p> <p><u>Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami</u></p> <p>Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) przed rozpoczęciem leczenia powinna wynosić $\geq 50\%$. Podawanie produktu Perjeta i trastuzumabu należy wstrzymać na co najmniej 3 tygodnie w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spadku LVEF do poziomu poniżej 40%; • gdy wartość LVEF na poziomie 40-45% związana jest ze spadkiem o $\geq 10\%$ poniżej wartości sprzed leczenia. <p>Produkt Perjeta i trastuzumab można zacząć stosować ponownie, jeśli wartość LVEF wróciła do poziomu $> 45\%$ lub do poziomu 40-45% związanego z różnicą o $< 10\%$ poniżej wartości sprzed leczenia.</p> <p><u>Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium</u></p> <p>LVEF przed rozpoczęciem leczenia powinna wynosić $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ po zakończeniu podawania antracyklin wchodzących w skład chemioterapii, jeśli są podawane). Podawanie produktu Perjeta i trastuzumabu należy wstrzymać na co najmniej 3 tygodnie w przypadku:</p>	<p>związanych z wlewem dożylnym. Przerwanie lub spowolnieniu wlewu może pomóc w kontrolowaniu tych objawów. Wlew może być wznowiony po zmniejszeniu nasilenia objawów.</p> <p>Jeżeli początkowa dawka nasycająca była dobrze tolerowana, dawki kolejne mogą być podawane w 30-minutowym wlewie.</p>

	Pertuzumab	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
	<ul style="list-style-type: none"> • spadku LVEF do poziomu poniżej 50% związanego ze spadkiem o ≥ 10 punktów procentowych poniżej wartości sprzed leczenia. <p>Podawanie produktu Perjeta i trastuzumabu można wznowić, jeśli wartość LVEF wróciła do poziomu $\geq 50\%$ lub do różnicy wynoszącej < 10 punktów procentowych poniżej wartości sprzed leczenia.</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i> – Nie obserwowano ogólnych różnic w skuteczności stosowania produktu Perjeta u pacjentów w wieku ≥ 65 i < 65 lat. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest. Patrz punkt 4.8 w celu oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Perjeta u osób w podeszłym wieku.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i> – Nie jest konieczne dostosowanie dawki pertuzumabu u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Ze względu na ograniczoną liczbę danych farmakokinetycznych nie ma zaleceń, dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i> – Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Perjeta u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Nie jest możliwe określenie zalecanego dawkowania.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> – Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Perjeta u dzieci i młodzieży poniżej 18. lat. Nie ma znaczącej klinicznej potrzeby stosowania produktu leczniczego Perjeta w leczeniu raka piersi u dzieci i młodzieży.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Perjeta podaje się w wlewie dożylnym. Produkt nie powinien być podawany we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. Instrukcje dotyczące rozcieńczenia produktu leczniczego Perjeta przed podaniem.</p>		

	Pertuzumab	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na trastuzumab, białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężka duszność spoczynkowa z powodu powikłań związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową lub wymagająca tlenoterapii. 	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na trastuzumab, białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężka duszność spoczynkowa z powodu powikłań związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową lub wymagająca tlenoterapii.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Określone w ChPL specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą: identyfikacji produktu, zaburzenia czynności lewej komory (w tym zastoinowej niewydolności serca), reakcji na wlew, reakcji nadwrażliwości/anafilaksji, gorączki neutropenicznej i biegunki.</p>	<p>Określone w ChPL specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą: identyfikowalności produktu; wiarygodności oznaczenia HER2; danych z badań klinicznych dotyczących pacjentów poddawanych powtórnej terapii, po wcześniejszej terapii adjuwantowej produktem Herceptin; zaburzeń czynności serca; doświadczeń klinicznych u chorych po 65 roku życia; reakcji związanych z wlewem (IRRs) i nadwrażliwości oraz objawów ze strony układu oddechowego.</p>	<p>Określone w ChPL specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą: identyfikowalności produktu; wiarygodności oznaczenia HER2; danych z badań klinicznych dotyczących pacjentów poddawanych powtórnej terapii, po wcześniejszej terapii adjuwantowej produktem Herceptin; zaburzeń czynności serca; doświadczeń klinicznych u chorych po 65 roku życia; reakcji związanych z podaniem leku; objawów ze strony układu oddechowego.</p>

† informacje dotyczące podmiotów odpowiedzialnych dla refundowanych produktów leczniczych zawierających trastuzumab do wlewów IV podano za Rejestrem Produktów Leczniczych prowadzonym przez Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia (<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>), stan na dzień 29.10.2021 r.

* czcionką **bold** zaznaczono wskazania zarejestrowane obejmujące wskazania ujęte w przedmiotowym wniosku o refundację

10.3.2 Obecny sposób finansowania komparatora

Wszystkie produkty lecznicze stosowane w ramach terapii pertuzumabem z trastuzumabem, objęte obecnie refundacją (patrz: Załącznik 10.1), są finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia z wykazu leków refundowanych, dostępnych w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” (załącznik B.9. do aktualnego wykazu leków refundowanych; *MZ 20/08/2021*).

10.4 Wnioskowane zmiany w programie lekowym

Tabela 21. Program lekowy B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”, uwzględniający wnioskowane zmiany w związku z włączeniem do programu produktu leczniczego Phesgo.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE LEKOWYM I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	------------------------------	------------------------------

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	------------------------------	------------------------------

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
---	---	---

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

<p>[REDACTED]</p>		
-------------------	--	--

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

<p>[Redacted text]</p>		
------------------------	--	--

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

<p>[REDACTED]</p>		
-------------------	--	--

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

10.5 Wkład autorów w opracowanie analizy

Autor	Udział w opracowaniu analizy
[REDAKCYJNA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKCYJNA]	opis problemu zdrowotnego; definicja populacji, interwencji, komparatora i punktów końcowych; zakres analizy klinicznej
[REDAKCYJNA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKCYJNA]	bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, kontakt ze Zleceniodawcą analizy

Spis Tabel

Tabela 1. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>).....	17
Tabela 2. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów piersi (<i>ICD-11 2021</i>).....	17
Tabela 3. Klasyfikacja ICD-11 dotycząca umiejscowienia guza (<i>ICD-11 2021</i>).....	18
Tabela 4. Czynniki większego ryzyka zachorowania (<i>Krzemieniecki 2019, Jassem 2018</i>).....	18
Tabela 5. Czynniki zwiększające ryzyko raka piersi u kobiet (<i>ACS 2015</i>).....	19
Tabela 6. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (rewizja 8. TNM z 2017 r.) (<i>Krzemieniecki 2019</i>).....	20
Tabela 7. Badania pomocnicze wykorzystywane w celu rozpoznania raka piersi.....	21
Tabela 8. Uproszczona klasyfikacja WHO nowotworów piersi (<i>Jassem 2018</i>).....	23
Tabela 9. Ocena stopnia histologicznej złośliwości (<i>Jassem 2018</i>).....	24
Tabela 10. Zasady oceny ekspresji HER2 wg ASCO/CAP 2018 (<i>Wolff 2018 za: Marszałek 2018</i>).....	25
Tabela 11. Algorytm decyzji diagnostycznych, po wykonaniu badań hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH, z ang. <i>insitu hybridization</i>) wg ASCO/CAP 2018 (<i>Wolff 2018 za: Marszałek 2018</i>).....	25
Tabela 12. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów (<i>Jassem 2018</i>).....	26
Tabela 13. Zestawienie wszystkich rodzajów kosztów gospodarczych dla społeczeństwa spowodowanych rakiem piersi (ICD-10: C50) w Polsce, w latach 2010-2014 [mln zł] (na podst. <i>Nojszewska 2016</i>).....	32
Tabela 14. Przegląd zaleceń dotyczących drogi podania terapii pertuzumab + trastuzumab u chorych na HER2-dodatniego raka piersi wczesnego (leczenie neoadiuwantowe) i zaawansowanego (I linia leczenia systemowego) – wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na raka piersi.....	44
Tabela 15. Przegląd zaleceń dotyczących drogi podania terapii anty-HER2 / onkologicznych w warunkach pandemii COVID-19.....	46
Tabela 16. Podstawowe informacje z charakterystyki produktu leczniczego Phesgo (<i>ChPL Phesgo</i>).....	56
Tabela 17. Przegląd rekomendacji zagranicznych agencji HTA dla produktu leczniczego Phesgo w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi – leczenie neoadiuwantowe lub leczenie I linii choroby zaawansowanej.....	64
Tabela 18. Schemat PICOS ustalony dla analizy klinicznej terapii pertuzumab/trastuzumab FDC we wnioskowanym wskazaniu – przegląd systematyczny badań pierwotnych.....	74
Tabela 19. Leki refundowane w Polsce u chorych na raka piersi w ramach leczenia skojarzonego pertuzumabem i trastuzumabem (<i>MZ 20/08/2021</i>).....	83
Tabela 20. Opis komparatora – leki stosowane obecnie w ramach skojarzonej terapii pertuzumabem i trastuzumabem.....	85
Tabela 21. Program lekowy B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”, uwzględniający wnioskowane zmiany w związku z włączeniem do programu produktu leczniczego Phesgo.....	96

Spis Wykresów

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi w Polsce (w latach 1999-2018), u obu płci (<i>KRN – Raporty 2021</i>).....	30
--	----

Piśmiennictwo

- Abad -Sazatornil 2021** Abad-Sazatornil MR, Arenaza A, Bayo J, García Mata J, Guinea De Castro JM, León J, Letellez J, Reguero V, Martínez Chamorro C, Salar A. Impact of the subcutaneous formulations of trastuzumab and rituximab on efficiency and resource optimization in Spanish hospitals: H-Excelencia study. *BMC Health Serv Res.* 2021 Apr 8;21(1):320.
- ACS 2015** American Cancer Society. *Breast Cancer. Facts & Figures 2015-2016.* Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2015.
- Altini 2020** Altini M, Gentili N, Balzi W, Musuraca G, Maltoni R, Masini C, Galardi F, Bertoni L, Massa I. The challenge of sustainability in healthcare systems: economic and organizational impact of subcutaneous formulations for rituximab and trastuzumab in onco-hematology. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020 May 13:1-7.
- Anderson 2019** Anderson KC, Landgren O, Arend RC, Chou J, Jacobs IA. Humanistic and economic impact of subcutaneous versus intravenous administration of oncology biologics. *Future Oncol.* 2019 Oct;15(28):3267-3281.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostęp online: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- Arndt 2006** Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. A population-based study of the impact of specific symptoms on quality of life in women with breast cancer 1 year after diagnosis. *Cancer.* 2006 Nov 15;107(10):2496-503.
- ASCO 2021** American Society of Clinical Oncology (ASCO). ASCO special report: A guide to cancer delivery during the COVID-19 pandemic. Updated: July 29, 2021. Dostęp online: <https://www.asco.org/practice-policy/policy-issues-statements/asco-in-action/covid-19-guidance-practices-translated-seven>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- Azim 2011** Azim HA Jr, de Azambuja E, Colozza M, Bines J, Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22(9):1939-1947.
- Barnay 2016** Barnay T. Health, work and working conditions: a review of the European economic literature. *Eur J Health Econ.* 2016 Jul;17(6):693-709.
- BIA Perjeta 2015** Kaczor MP i wsp. Perjeta® (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksemem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. Kraków, 2015.
- BIA Perjeta 2017** Kaczor MP i wsp. Analiza problem decyzyjnego. Perjeta® (pertuzumab) w leczeniu neoadjuwantowym chorych na raka piersi. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. Kraków, 2017.
- Bittner 2018** Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. *BioDrugs.* 2018 Oct;32(5):425-440.
- Broglio 2016** Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, Boileau JF, Brezden-Masley C, Chia S, Dent S, Gelmon K, Paterson A, Rayson D, Berry DA. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2016 Jun 1;2(6):751-60.
- Buković 2005** Buković D, Fajdić J, Hrgović Z, Kaufmann M, Hojsak I, Stancerić T. Sexual dysfunction in breast cancer survivors. *Onkologie.* 2005 Jan;28(1):29-34.
- Burstein 2021** Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, Senn HJ, Winer EP, Gnant M; Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and

systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021 Oct;32(10):1216-1235.

Cancer Australia 2020 Cancer Australia. Breast cancer. Dostęp online pod adresem: <https://www.cancer australia.gov.au/affected-cancer/cancer-types/breast-cancer/metastatic-breast-cancer>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.

Cardoso 2019 Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2019); 30: 1194-1220.

Cardy 2006 Cardy P, Corner J, Evans J, et al. Worried sick: the emotional impact of cancer. Research for Macmillan cancer support conducted by opinion leader research. 2006. Dostęp online: https://www.macmillan.org.uk/documents/getinvolved/campaigns/campaigns/impact_of_cancer_english.pdf
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.

Carlson 2004 Carlson LE, Specia M, Patel KD, Goodey E. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and levels of cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and melatonin in breast and prostate cancer outpatients. *Psychoneuroendocrinology.* 2004 May;29(4):448-74.

ChPL Herceptin Charakterystyka produktu leczniczego Herceptin, 150 mg, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji; Herceptin, 600 mg, roztwór do wstrzykiwań w fiolce. Ostatnia aktualizacja w dniu 29.09.2021 r. Dostęp online: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h145.htm>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.

ChPL Perjeta Charakterystyka produktu leczniczego Perjeta 420 mg koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji. Ostatnia aktualizacja w dniu 06.09.2021 r. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.

ChPL Phesgo Charakterystyka produktu leczniczego Phesgo 600 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań, Phesgo 1200 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań. Pierwsza publikacja przez EMA w dniu 03.08.2021 r. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.

Ciruelos 2020 Ciruelos EM, Montañó A, Rodríguez CA, González-Flores E, Lluch A, Garrigós L, Quiroga V, Antón A, Malón D, Chacón JI, Velasco M, Gonzalez-Cortijo L, Jolis L, Echarri MJ, Muñoz M, Pascual T, Amigo Y, Casas M, Carrasco E, Casas A. Phase III study to evaluate patient's preference of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients: Results from the ChangHER study (GEICAM/2012-07). *Eur J Cancer Care (Engl).* 2020 Jul;29(4):e13253.

Cortazar 2014 Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul 12;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Epub 2014 Feb 14. Erratum in: *Lancet.* 2019 Mar 9;393(10175):986.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

- de Boer 2008** de Boer AG, Verbeek JH, Spelten ER, Uitterhoeve AL, Ansink AC, de Reijke TM, Kammeijer M, Sprangers MA, van Dijk FJ. Work ability and return-to-work in cancer patients. *Br J Cancer*. 2008 Apr 22;98(8):1342-7.
- De Cock 2016a** De Cock E, Kritikou P, Sandoval M, Tao S, Wiesner C, Carella AM, Ngoh C, Waterboer T. Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries. *PLoS One*. 2016 Jun 30;11(6):e0157957.
- De Cock 2016b** De Cock E, Pivot X, Hauser N, Verma S, Kritikou P, Millar D, Knoop A. A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. *Cancer Med*. 2016 Mar;5(3):389-97.
- Dent 2019** Dent S, Ammendolea C, Christofides A, Edwards S, Incekol D, Pourmirza B, Kfoury S, Poirier B. A multidisciplinary perspective on the subcutaneous administration of trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *Curr Oncol*. 2019 Feb;26(1):e70-e80.
- Didkowska 2009** Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2009.
- Dietz 2020** Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, Kurtzman SH, Willey SC, Burstein HJ, Bleicher RJ, Lyons JA, Sarantou T, Baron PL, Stevens RE, Boolbol SK, Anderson BO, Shulman LN, Gradishar WJ, Monticciolo DL, Plecha DM, Nelson H, Yao KA. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Jun;181(3):487-497.
- EMA 2016** European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anti-cancer medicinal products in man – Revision 2. Published 15/02/2016. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/appendix-4-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-condition-specific-guidance>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- EPAR Herceptin SC 2013** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Herceptin. EMA/CHMP/751770/2012/corr1, 27 June 2013. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- EPAR MabThera SC 2014** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Mabthera. EMA/CHMP/71722/2014, 23 January 2014. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- EPAR Phesgo 2020** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Phesgo. EMA/CHMP/646782/2020, 12 November 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- ESMO 2020a** European Society For Medical Oncology (ESMO). ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Breast cancer. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/breast-cancer-in-the-covid-19-era>.
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- ESMO 2020b** European Society For Medical Oncology (ESMO). COVID-19: supporting oncology professionals. Dostęp online: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/supporting-oncology-professionals>.
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.

- Favier 2018** Favier M, Le Goc-Sager F, Vincent-Cantini I, Launay V, Giroux EA, Lièvremon K, Bonnet I, Barbe C, Duval E, Loric N, Delbaldo C. Bénéfices médicoéconomiques des formes sous-cutanées de trastuzumab et de rituximab en hospitalisation de jour (étude SCuBA). Bull Cancer. 2018 Oct;105(10):862-872.
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- FDA 2020** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval Guidance for Industry. July 2020. Clinical/MedicalRevision 1. Dostęp online: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pathological-complete-response-neoadjuvant-treatment-high-risk-early-stage-breast-cancer-use>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- Ferreira 2019** Rodrigues Ferreira A, Farias Azevedo E. Administration of Subcutaneous Monoclonal Antibodies in Patients With Cancer. Oncol Nurs Forum. 2019 Jan 13;46(1):E38-E47.
- Ferretti 2007** Ferretti G, Felici A, Papaldo P, Fabi A, Cognetti F. HER2/neu role in breast cancer: from a prognostic foe to a predictive friend. Curr Opin Obstet Gynecol. 2007 Feb;19(1):56-62.
- G-BA 2021a** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-L): Annex XII - Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Pertuzumab/trastuzumab (breast cancer, HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer at high risk of recurrence, neoadjuvant) of 15 July 2021. Dostęp online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/644/#english>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- G-BA 2021b** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Pertuzumab/trastuzumab (breast cancer, HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer at high risk of recurrence, neoadjuvant) of 15 July 2021. Dostęp online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/644/#english>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- G-BA 2021c** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-L): Annex XII - Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Pertuzumab/trastuzumab (breast cancer, HER2-positive, metastatic or locally recurrent (unresectable), first-line, combination with docetaxel) of 15 July 2021. Dostęp online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/643/#english>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- G-BA 2021d** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Sec-

tion 35a SGB V Pertuzumab/trastuzumab (breast cancer, HER2-positive, metastatic or locally recurrent (unresectable), first-line, combination with docetaxel) of 15 July 2021. Dostęp online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/643/#english>

Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.

- Gennari 2021** Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im SA, Krug D, Kunz WG, Loi S, Lorca FP, Ricke J, Robson M, Rugo HS, Saura C, Schmid P, Singer CF, Spanic T, Tolaney SM, Turner NC, Curigliano G, Loibl S, Paluch-Shimon S, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021 Oct 13:S0923-7534(21)04498-7.
- Giordano 2018** Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, Krop IE, Levinson J, Lin NU, Modi S, Patt DA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Winer EP, Davidson NE. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 Sep 10;36(26):2736-2740.
- GLOBOCAN 2020** International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Global Cancer Observatory. Globocan 2020. Cancer Fact Sheets: All Cancer. Dostęp online: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>
- Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- Gokgoz 2011** Gokgoz S, Sadikoglu G, Paksoy E, et al. Health related quality of life among breast cancer patients: a study from Turkey. *Glob J Health Sci* 2011, 3(2), 140–152.
- Grabsch 2006** Grabsch B, Clarke DM, Love A, McKenzie DP, Snyder RD, Bloch S, Smith G, Kissane DW. Psychological morbidity and quality of life in women with advanced breast cancer: a cross-sectional survey. *Palliat Support Care.* 2006 Mar;4(1):47-56.
- HAS 2021** Haute Autorité de Santé (HAS). COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, AVIS 24 MARS 2021: pertuzumab/trastuzumab PHESGO 1200 mg/600 mg, solution pour injection; PHESGO 600 mg/600 mg, solution pour injection. Première évaluation. Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3259931/fr/phesgo-pertuzumab-trastuzumab
- Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- Hegel 2006** Hegel MT, Moore CP, Collins ED, Kearing S, Gillock KL, Riggs RL, Clay KF, Ahles TA. Distress, psychiatric syndromes, and impairment of function in women with newly diagnosed breast cancer. *Cancer.* 2006 Dec 15;107(12):2924-31.
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- ICD-10 2019** ICD-10 Version:2019. Dostęp online: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
- Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- ICD-11 2021** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 05/2021). Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
- Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- IQWiG 2021a** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1093. Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, neoadjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A21-10. Version: 1.0. Stand: 28.04.2021. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-10.html>
- Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- IQWiG 2021b** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1097 Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, metastasiert / lokal rezidiert; in

- Kombination mit Docetaxel) – Nutzenbewertung gemäß §. Dossierbewertung. Auftrag: A21-09. Version: 1.0. Stand: 28.04.2021. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-09.html>
- Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- Jackisch 2015** Jackisch C, Müller V, Dall P, Neumeister R, Park-Simon TW, Ruf-Dördelmann A, Seiler S, Tesch H, Ataseven B. Subcutaneous Trastuzumab for HER2-positive Breast Cancer - Evidence and Practical Experience in 7 German Centers. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015 Jun;75(6):566-573.
- Jassem 2018** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14.
- Jassem 2020** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16.
- Karakoyun-Celik 2010** Karakoyun-Celik O, Gorken I, Sahin S, Orcin E, Alanyali H, Kinay M. Depression and anxiety levels in woman under follow-up for breast cancer: relationship to coping with cancer and quality of life. *Med Oncol.* 2010 Mar;27(1):108-13.
- KE Phesgo** Komisja Europejska (KE). Union Register of medicinal products for human use. Product information: Phesgo. Dostęp online: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1497.htm>
- Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- Kennecke 2010** Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10;28(20):3271-7.
- Kim 2007** Kim P. Cost of cancer care: the patient perspective. *J Clin Oncol.* 2007 Jan 10;25(2):228-32.
- Koo 2017** Koo MM, von Wagner C, Abel GA. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiology* 48 (2017) 140–146.
- Korde 2021** Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021 Jan 28;JCO2003399.
- KRN – Raporty 2021** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp online pod adresem: <http://onkologia.org.pl/raporty/>
- Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- KRN – Epidemiologia 2021** Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia. Nowotwory piersi u kobiet (C50). Dostęp online: <http://onkologia.org.pl/nnowotwory-piersi-kobiet/>
- Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- Krzemieniecki 2019** Krzemieniecki K, Krzakowski M, Komorowski A. Rak piersi w: Gałeczki P. *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna* 2019.
- Kwan 2009** Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Maring B, Kutner SE, Fulton RS, Lee MM, Ambrosone CB, Caan BJ. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res.* 2009;11(3):R31.
- Lebeaux 2014** Lebeaux D, Fernández-Hidalgo N, Chauhan A, Lee S, Ghigo JM, Almirante B, Beloin C. Management of infections related to totally implantable venous-access ports: challenges and perspectives. *Lancet Infect Dis.* 2014 Feb;14(2):146-59.
- Liang 2020** Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):335-337.
- Lindgren 2007** Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res* 2007; 16(6), 1073–81.

- Lopez-Vivanco 2017** Lopez-Vivanco G, Salvador J, Diez R, López D, De Salas-Cansado M, Navarro B, De la Haba-Rodríguez J. Cost minimization analysis of treatment with intravenous or subcutaneous trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2017 Dec;19(12):1454-1461.
- Malvezzi 2019** Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(5):781-787.
- Marsland 2010** Marsland T, Robbins G, Marks A, Cassell R, Philips DG, King K. Reducing cancer costs and improving quality through collaboration with payers: a proposal from the Florida society of clinical oncology. *J Oncol Pract*. 2010 Sep;6(5):265-9.
- Marszałek 2018** Marszałek A, Krzakowski M. Recommendations for evaluation of predictive marker HER2 in patients with invasive breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14.
- Mehnert 2007** Mehnert A, Koch U. Prevalence of acute and post-traumatic stress disorder and comorbid mental disorders in breast cancer patients during primary cancer care: a prospective study. *Psychooncology*. 2007 Mar;16(3):181-8.
- Montazeri 2008** Montazeri A, Vahdaninia M, Harirchi I, Ebrahimi M, Khaleghi F, Jarvandi S. Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: an eighteen months follow-up study. *BMC Cancer*. 2008 Nov 11;8:330.
- Montero 2012** Montero AJ, Eapen S, Gorin B, Adler P. The economic burden of metastatic breast cancer: a U.S. managed care perspective. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jul;134(2):815-22.
- MPZ 2018** Ministerstwo zdrowia. Mapy onkologiczne 2018. <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/#tab-2018>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 20/08/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
- NCCN 2021** National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Breast Cancer, Version 8.2021 – September 13, 2021. Dostęp online: NCCN.org
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- NCPE 2021** National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE Ireland). Pertuzumab and trastuzumab (Phesgo®). HTA ID: 20053. Dostęp online: <http://www.ncpe.ie/drugs/pertuzumab-and-trastuzumab-phesgo-hta-id-20053/>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- Neven 2008** Neven P, Van Calster B, Van den Bempt I, Van Huffel S, Van Belle V, Hendrickx W, Decock J, Wildiers H, Paridaens R, Amant F, Leunen K, Berteloot P, Timmerman D, Van Limbergen E, Weltens C, Van den Bogaert W, Smeets A, Vergote I, Christiaens MR, Drijckoningen M. Age interacts with the expression of steroid and HER-2 receptors in operable invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Jul;110(1):153-9.

- NICE 2021a** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer overview. NICE Pathway last updated: 30 July 2021. Dostęp online: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/early-and-locally-advanced-breast-cancer>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- NICE 2021b** The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments. NICE guideline [NG161]. Published date: 20 March 2020. Last updated: 12 February 2021. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng161/chapter/Update-information>.
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- NICE 2021c** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pertuzumab–trastuzumab with chemotherapy for treating HER2-positive breast cancer [ID2724]. In development [GID-TA10592]. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10592>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- NICE 2021d** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Managing advanced breast cancer. NICE Pathway last updated: 15 September 2021. Dostęp online: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/advanced-breast-cancer>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- Nojszewska 2016** Nojszewska E. Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. Instytut Innowacyjna Gospodarka 2016. Dostępne online: <http://in-gos.pl/pl/wszystkie-publicacje>
Data ostatniego dostępu: 30.09.2019 r.
- Paskett 2007** Paskett ED, Naughton MJ, McCoy TP, Case LD, Abbott JM. The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Apr;16(4):775-82.
- Phesgo FDA** U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Biologic License Application (BLA): 761170. Drug name: Phesgo. Dostęp online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- Pivot 2013** Pivot X, Gligorov J, Müller V, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol* 2013;14(10):962–70.
- Pivot 2014** Pivot X, Gligorov J, Müller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, Jenkins V, Scotto N, Osborne S, Fallowfield L; PrefHer Study Group. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Ann Oncol.* 2014 Oct;25(10):1979-1987.
- Pivot 2017** Pivot X, Spano JP, Espie M, Cottu P, Jouannaud C, Pottier V, Moreau L, Extra JM, Lortholary A, Rivera P, Spaeth D, Attar-Rabia H, Benkanoun C, Dima-Martinez L, Esposito N, Gligorov J. Patients' preference of trastuzumab administration (subcutaneous versus intravenous) in HER2-positive metastatic breast cancer: Results of the randomised MetaspHer study. *Eur J Cancer.* 2017 Sep;82:230-236.
- Ponzetti 2016** Ponzetti C, Canciani M, Farina M, Era S, Walzer S. Potential resource and cost saving analysis of subcutaneous versus intravenous administration for rituximab in non-Hodgkin's lymphoma and for trastuzumab in breast cancer in 17 Italian hospitals based on a systematic survey. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016 May 23;8:227-33.
- Radice 2003** Radice D, Redaelli A. Breast cancer management: quality-of-life and cost considerations. *Pharmacoeconomics.* 2003;21(6):383-96.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

- Saad 2019** Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019 Mar;20(3):361-370.
- Savina 2017** Savina M, Jacot W, Mathoulin-Pélissier S, et al. Surrogate endpoints for Overall Survival in Randomized Controlled Trials evaluating adjuvant treatment for breast cancer: a meta-analysis. 161PD. ESMO 2017 Congress. *Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl_5): v43-v67.
- Seidman 2018** Seidman AD, Bordeleau L, Fehrenbacher L, Barlow WE, Perlmutter J, Rubinstein L, Wedam SB, Hershman DL, Hayes JF, Butler LP, Smith ML, Regan MM, Beaver JA, Amiri-Kordestani L, Rastogi P, Zujewski JA, Korde LA. National Cancer Institute Breast Cancer Steering Committee Working Group Report on Meaningful and Appropriate End Points for Clinical Trials in Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Nov 10;36(32):3259-3268.
- Shivakumar 2009** Shivakumar SP, Anderson DR, Couban S. Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 10;27(29):4858-64.
- 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. Dostęp online: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pertuzumab-and-trastuzumab-phesgo-abb-smc2364/>
Data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.
- Stanton 1993** Stanton AL, Snider PR. Coping with a breast cancer diagnosis: a prospective study. *Health Psychol.* 1993 Jan;12(1):16-23.
- Swain 2013** Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):461-71.
- Tjalma 2018** Tjalma WAA, Van den Mooter T, Mertens T, Bastiaens V, Huizing MT, Papadimitriou K. Subcutaneous trastuzumab (Herceptin) versus intravenous trastuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer: A time, motion and cost assessment study in a lean operating day care oncology unit. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Feb;221:46-51.
- Tosello 2018** Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 15;3(3):CD011276.
- Vangheluwe 2018** Vangheluwe E, Giraud J., Pingaud C. Medico-economic impacts of use of subcutaneous formulations of rituximab and trastuzumab in outpatient care units. *Eur J Oncol Pharm* 2018 Oct; 1 (3 Supplement 1): 47-48.
- Wolff 2018** Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2105-2122.
- Wysocki 2020a** Wysocki J, Kwinta Ł, Potocki P. i wsp. Leczenie systemowe pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście pandemii SARS-CoV-2 — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. *ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA 2020*, tom 6, s. 1–5.
- Wysocki 2020b** Wysocki PJ, Kwinta Ł, Potocki P et al. Systemic treatment of patients with solid tumors during the COVID-19 (SARS-CoV-2) pandemic — comprehensive recommendations of the Polish Society of Clinical Oncology. *Oncol Clin Pract* 2020; 16.

You 2020

You B, Ravaud A, Canivet A, Ganem G, Giraud P, Guimbaud R, Kaluzinski L, Krakowski I, Mayeur D, Grellety T, Lotz JP. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. Lancet Oncol. 2020 May;21(5):619-621.