

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. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 5 marca 2025 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 Etiologia i patofizjologia.....	17
2.2 Rozpoznanie	17
2.3 Przebieg naturalny i rokowanie	24
2.4 Obraz kliniczny.....	25
2.5 Wpływ choroby na jakość życia	26
2.6 Epidemiologia	27
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	28
2.8 Leczenie	29
2.8.1 Ogólne zasady leczenia raka piersi	29
2.8.2 Przegląd wytycznych klinicznych leczenia HER2-dodatniego raka piersi.....	33
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	37
3 Definicja populacji docelowej.....	40
4 Liczebność populacji docelowej	43
5 Oceniana interwencja	47
5.1 Charakterystyka ocenianej interwencji.....	47
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	53
6 Rekomendacje agencji HTA.....	54
6.1 Rekomendacje AOTMiT	54
6.2 Rekomendacje zagraniczne	59
7 Dobór komparatorów.....	68
8 Dobór punktów końcowych	71
9 Zakres analiz.....	76
9.1 Analiza kliniczna.....	76
9.2 Analiza ekonomiczna	78
9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	79

10	Załączniki.....	81
10.1	Klasyfikacja ICD-11 i ICD-11 nowotworu złośliwego piersi	81
10.2	Klasyfikacje siły zaleceń i jakości dowodów naukowych w wytycznych klinicznych.....	83
10.3	Leki refundowane w Polsce u chorych na raka piersi w ramach leczenia skojarzonego pertuzumabem i trastuzumabem	86
10.4	Opis komparatora	89
10.4.1	Skojarzone leczenie pertuzumabem i trastuzumabem – charakterystyka leków.....	89
10.4.2	Obecny sposób finansowania komparatora.....	99
10.5	Wnioskowane zmiany w programie lekowym	100
10.6	Wkład autorów w opracowanie analizy.....	122
	Spis Tabel	123
	Spis Wykresów	124
	Piśmiennictwo	125

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>
BCT	Leczenie oszczędzające pierś (z ang. <i>Breast Conserving Treatment</i>)
BGICC	<i>Breast-Gynecological and Immuno-Oncology International Cancer Conference</i>
BIA	Analiza wpływu na budżet
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 <i>in situ</i> (z ang. <i>Chromogenic In Situ Hybridization</i>)
DCIS	Rak przewodowy <i>in situ</i> (z ang. <i>Ductal Carcinoma In Situ</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>)
eBC	Rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego (z ang. <i>early Breast Cancer</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>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>Fluorescence In Situ Hybridization</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
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCIS	Rak zrzakowy <i>in situ</i> (z ang. <i>Lobular Carcinoma In Situ</i>)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
mBC	Rak piersi z przerzutami (z ang. <i>metastatic Breast Cancer</i>)
MMG	Mammografia
MR	Obrazowanie metodą 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>)

PERT	Pertuzumab
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>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RT	Radioterapia
RWE	Dowody naukowe uzyskane na podstawie stosowania leku w rzeczywistej praktyce klinicznej (z ang. <i>Real-World Evidence</i>)
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
TRAS	Trastuzumab
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

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® obejmują leczenie neoadiuwantowe u chorych na raka wczesnego (nieprzerzutowego) oraz I linię leczenia raka zaawansowanego, 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.

Problem zdrowotny i niezaspokojone potrzeby

Rak piersi jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie i jednocześnie nowotworem złośliwym najczęściej rozpoznawanym u kobiet. Zachorowalność na raka piersi w Polsce systematycznie wzrasta. Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2022 roku zarejestrowano 21 723 nowych zachorowań na rak piersi i 6 715 zgonów z tego powodu.

Rak piersi HER2-dodatni stanowi około 15-20% rozpoznać 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 w Polsce i na świecie oraz 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 podskórnych 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. Dostępna terapia skojarzona odrębnymi preparatami pertuzumabu i trastuzumabu zaspokaja podstawową potrzebę dostępności skutecznej i bezpiecznej terapii pacjentek cierpiących na HER2-dodatniego raka piersi, nie wyczerpuje to jednak zakresu istniejących potrzeb, na które składają się również dbałość o dobrostan pacjentek, w tym konieczność minimalizacji dyskomfortu i ryzyka powikłań związanych z leczeniem, jak również umożliwienie łączenia terapii z pracą zawodową i obowiązkami opiekuńczymi. Do niezaspokojonych potrzeb w obszarze leczenia onkologicznego w Polsce należy ponadto ograniczona dostępność świadczeń, w tym zbyt długi czas oczekiwania na leczenie, związane z niedoborami i zbyt dużym obciążeniem dostępnego personelu medycznego.

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 we 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. Wymienione produkty lecznicze są objęte refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” lub w ramach katalogu chemioterapii 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 zbliżona do populacji, 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: pacjentki (lub pacjenci) kwalifikowane do przedoperacyjnego (neoadiuwantowego) leczenia raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, na podstawie rozpoznania nowotworu pierwotnie operacyjnego, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 20 mm i jest obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych lub nie ma ekspresji receptorów ER i PgR lub nowotworu pierwotnie nieoperacyjnego, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego, z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą co najmniej 50%, bez istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia, w stanie sprawności 0 lub 1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
- 2) chore na przerzutowego raka piersi: pacjentki (lub pacjenci) kwalifikowane do leczenia I linii przerzutowego 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 radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było u nich nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania), z obecnością zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi według aktualnej klasyfikacji RECIST, z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą co najmniej 50%, bez istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współ-

występujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; przy czym pertuzumab i trastuzumab w oddzielnych produktach leczniczych są obecnie objęte refundacją dla chorych z zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi w stanie sprawności w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG (MZ 18/12/2024), natomiast przedmiotowy wniosek o refundację dla produktu leczniczego Phesgo® obejmuje chore na zaawansowanego raka piersi w stanie sprawności w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG.

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 konkurencji ze sobą i mają uzupełniające się mechanizmy zaburzenia szlaku sygnałowego HER2, obie substancje są także mediatorami cytotoxyczności 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 identyczności 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 okołooperacyjnego, 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 uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i 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 do zdefiniowanych dla interwencji.
- **Punkty końcowe (O, z ang. *Outcomes*)** – (1) Skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite / śmiertelność (OS); przeżycie wolne

od (lub czas do): wznowy lub wznowy inwazyjnej lub wznowy odległej [wczesny rak piersi] / zdarzeń związanych z chorobą / progresji; całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) [wczesny rak piersi]; odpowiedź kliniczna (co najmniej częściowa); jakość życia. (2) Profil farmakokinetyczny (ocena ekspozycji na substancje czynne). (3) Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane; immunogenność. (4) Ocena drogi podania: korzyści pozakliniczne z perspektywy, personelu medycznego, świadczeniodawcy lub społeczeństwa.

- **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 metodę 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.

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. 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 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0.

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 zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenie wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych 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 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.

**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® obejmują leczenie neoadiuwantowe u chorych na raka wczesnego (nieprzerzutowego) oraz I linię leczenia raka zaawansowanego, 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

Rak piersi jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego (Krzakowski 2024).

W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rak piersi jest oznaczony kodem C.50 (szczegółowe informacje dotyczące podkodów rozpoznań raka piersi wg klasyfikacji ICD-10 oraz kody przyporządkowane temu nowotworowi w klasyfikacji ICD-11 przedstawiono w załączniku 10.1).

2.1 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 1. Czynniki większego ryzyka zachorowania na raka piersi (Krzakowski 2024).

Czynnik ryzyka
(1) Wiek – zachorowalność wzrasta po 35 r.ż., szczyt przypada na wiek 50-70 lat
(2) Czynniki genetyczne: a. rodzinne występowanie raka piersi (ok. 10% zachorowań) – występowanie raka piersi w rodzinie, szczególnie u krewnych 1. stopnia b. rak piersi uwarunkowany genetycznie (5–10% zachorowań) – patogenne mutacje genów (przede wszystkim <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>, rzadziej <i>TP53</i>, <i>PTEN</i>, <i>STK11</i>, <i>LKB1</i> i <i>CDH1</i>, <i>ATM</i>, <i>CHEK2</i>, <i>PALB2</i>; zespoły dziedziczne (Li i Fraumeniego, Lynch II, Cowden, Peutza i Jeghersa, ataksja-teleangiektazja, Klinefeltera)
(3) Czynniki hormonalne – wczesna pierwsza miesiączka lub późna menopauza, brak potomstwa lub późne macierzyństwo; doustne środki antykoncepcyjne z estrogenami, długotrwała hormonalna terapia zastępcza
(4) Otyłość – zwłaszcza u kobiet po menopauzie, niedostateczna aktywność fizyczna
(5) Choroby proliferacyjne – zmiany rozrostowe typu hiperplazji, rozrost wewnątrzprzewodowy z atypią (stan przedrakowy)
(6) Wcześniejszy rak piersi (zwiększone ryzyko wystąpienia raka drugiej piersi)
(7) Dieta – wg niektórych badań zwiększenie ryzyka jest związane ze zwiększonym spożyciem tłuszczów zwierzęcych i alkoholu, działanie ochronne prawdopodobnie wykazuje spożycie ubogotłuszczowych produktów mlecznych oraz pokarmów bogatych w wapń i witaminę D
(8) Spożywanie alkoholu w nadmiernych ilościach

2.2 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) lub w przypadku wykrycia nieprawidłowej zmiany w mammografii (wykonanej ramach badań przesiewowych) albo ultrasonografii piersi (wykonanej z innych wskazań). Rozpoznanie potwierdza się badaniem histologicznym materiału pobranego metodą biopsji gruboigłowej (w tym próżniowej – tzw. mammotomicznej). Do weryfikacji podejrzanych regionalnych węzłów chłonnych stosuje się biopsję aspiracyjną cienkoigłową i ocenę cytologiczną (Krzakowski 2024).

Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM przedstawionej w tabeli poniżej (Krzakowski 2024).

Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (edycja 8. TNM z 2017 r.) (Krzakowski 2024).

Anatomiczny stopień zaawansowania [^]	TNM	Opis
0 (<i>in situ</i>)	Tis, N0, M0	Cecha T:
I (stadium miejscowe)	IA T1, N0, M0	T0 – nie stwierdza się guza pierwotnego
	IB T0, N1mi, M0 T1, N1mi, M0	Tis – rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>): rak przewodowy (<i>ductal carcinoma in situ</i> – DCIS), Tis [DCIS]), choroba Pageta bez towarzyszącego ogniska raka naciekającego lub <i>in situ</i> w gruczole piersiowym (Tis [Paget])
II (stadium regionalne wczesne)	IIA T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0	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)
	IIB T2, N1, M0 T3, N0, M0	T2 – guz >2 cm i ≤5 cm
		T3 – guz >5 cm
		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)*
III (stadium regionalne późne)	IIIA T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0	T4a – naciekanie ściany klatki piersiowej (naciekanie mięśni piersiowych nie oznacza naciekania ściany klatki piersiowej)
		T4b – naciekanie skóry (bez obrazu raka zapalnego)
	IIIB T4, N0-2, M0	T4c – łącznie obecność cech charakteryzujących T4a i T4b
		T4d – obraz raka zapalnego
	IIIC T1-4, N3, M0	Cecha N:
IV (stadium uogólnione)		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 [średnica 0,2–2 mm])
		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)
		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.

W procesie diagnozy raka piersi wykonuje się ponadto następujące badania pomocnicze (Krzakowski 2024):

- (1) Mammografia (MMG) – podstawowe badanie służące do rozpoznawania raka piersi. Wykonywana w 2 projekcjach: skośnej i kranio-kaudalnej.

- (2) Ultrasonografia (USG) – zwykle stanowi uzupełnienie MMG i nie jest samodzielną metodą diagnostyczną przy podejrzeniu raka piersi. Pozwala różnicować zmiany lite i płynowe oraz kierować biopsje igłowe. Przydatna do badania piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej (u młodych kobiet), u których ocena za pomocą MMG jest trudna.
- (3) Rezonans magnetyczny (MR) – badanie obrazowe o największej czułości (około 95%), stosowane standardowo u kobiet z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka zachorowania na raka piersi (np. z mutacją genów BRCA1 i BRCA2) oraz poddanych w przeszłości zabiegom plastycznym i rekonstrukcyjnym piersi (np. implantacja protezy). Odgrywa ważną rolę w ocenie rozległości naciekania nowotworu (zwłaszcza gdy wyniki MMG i USG są rozbieżne); ma zastosowanie w różnicowaniu wznowy miejscowej i nietypowych zmian popromiennych.
- (4) Badanie patomorfologiczne – badanie służące przeprowadzeniu klasyfikacji histologicznej raka piersi. Około 20% przypadków stanowi rak przedinwazyjny – przewodowy (DCIS) i zrazikowy (LCIS); pozostałe ok. 80% stanowią raki inwazyjne.
- (5) Badania molekularne – badania immunohistochemiczne, umożliwiające określenie głównego podtypu raka (luminalny A, luminalny B, HER2+ nieluminalny oraz bazalny [„trójujemny"]), stanowiącego podstawę indywidualizacji nowoczesnego systemowego leczenia okołoooperacyjnego. Dodatkowo wyodrębniono podtyp raka HER2-low (ekspresja białka HER2 <3 bez amplifikacji genu HER2), który stanowi 50% wszystkich przypadków raka piersi i jest podatny na niektóre leki anti-HER2.
- (6) Badania laboratoryjne – możliwe jest oznaczenie markerów surowiczych raka piersi jak np. CA 15.3 lub CEA, jednak w rutynowej diagnostyce raka piersi nie jest to zalecane.

W tabeli poniżej przedstawiono jednostki chorobowe zaliczane do kategorii „naciekających raków piersi” w aktualnej, piątej edycji klasyfikacji guzów piersi WHO (WHO 2019, za: Jassem 2020). Wśród raków naciekających najczęstszą postacią (70–80%) jest rak naciekający przewodu NOS, dawniej określany jako rak naciekający NST (ang. *no special type*). Drugim pod względem częstości (około 10%) jest rak zrazikowy (Jassem 2020).

Tabela 3. Jednostki chorobowe oraz kody ICD-O przypisane kategorii zmian „naciekający rak piersi” w uproszczonej klasyfikacji nowotworów piersi WHO z 2019 r. (Jassem 2020).

Jednostka chorobowa	Kod ICD-O*
Rak naciekający przewodu NOS (<i>invasive duct carcinoma NOS</i>)	8500/3
Rak onkocytny	

Jednostka chorobowa	Kod ICD-O*
Rak bogatotłuszczowy	
Rak bogatogliogenowy	
Rak łojowy	
Rak zrazikowy NOS	8520/3
Rak cewkowy	8211/3
Rak sitowaty NOS	
Gruczołakorak śluzowy	8480/3
Torbielakogruczołakorak śluzowy NOS	
Rak mikrobrodawkowy naciekający piersi	8507/3
Gruczołakorak apokrynowy	8401/3
Rak metaplastyczny NOS	8575/3

* kody ICD-O podano w wybranych przypadkach (nie wszystkie z wymienionych zmian są nowotworami w sensie biologicznym — te nie mają kodu)

Wśród naciekających raków piersi postaciami o lepszym rokowaniu są raki cewkowy, sitowaty i śluzowy (Jassem 2020).

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 (z wyłączeniem raka mikroinwazyjnego) stopień złośliwości histologicznej (G; ang. *grade*). Aktualnie, zgodnie z zaleceniami WHO i AJCC, ocena stopnia złośliwości histologicznej jest dokonywana na podstawie klasyfikacji *Nottingham Histologic Grade*, opracowanej przez Blooma-Richardsona-Scarffa w modyfikacji Elstona i Ellisa (tabela poniżej; za: Jassem 2020).

Tabela 4. Ocena stopnia złośliwości histologicznej raka piersi według klasyfikacji *Nottingham Histologic Grade* (Jassem 2020).

Cecha	Wynik	Ostateczna ocena stopnia złośliwości (suma 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

Stopień 1 (*grade* 1): 3 – 5 pkt
 Stopień 2 (*grade* 2): 6 – 7 pkt
 Stopień 3 (*grade* 3): 8 – 9 pkt

Cecha		Wynik	Ostateczna ocena stopnia złośliwości (suma wyników)
Liczba figur podziału komórek raka (indeks mitotyczny)	zależy od wielkości pola widzenia mikroskopu	1 – 3	

Przy pierwszym potwierdzeniu badaniem patomorfologicznym rozpoznania raka piersi określone są czynniki umożliwiające zidentyfikowanie tak zwanego podtypu molekularnego. Określenie podtypu molekularnego raka piersi jest możliwe po wykonaniu oceny statusu receptorów estrogenowych (ER; ang. *estrogen receptor*), progesteronowych (PgR; ang. *progesterone receptor*), indeksu proliferacyjnego (Ki67) oraz receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (HER2; ang. *human epidermal receptor 2*) (Marszałek 2024).

Na podstawie oceny ekspresji genów wyróżnia się 5 biologicznych podtypów: luminalny A, luminalny B, HER2, bazalny i „typu normalnej piersi”, które w praktyce klinicznej zastępuje się ich surogatami opartymi na kryteriach patomorfologicznych (Jassem 2020). Na podstawie tzw. surogatów immunohistochemicznych wyróżnia się podtypy: luminalny A, luminalny B HER2-ujemny, luminalny B HER2-dodatni, HER2-dodatni Nieluminalny oraz trójujemny – jak wyszczególniono w kolejnej tabeli. Dodatkowo, w ostatnich latach zaproponowano wyodrębnienie dodatkowej kategorii raków *HER2-low* (Tarantino 2023, Marszałek 2024), uprzednio traktowanych, z braku specyficznych terapii celowanych, jako raki HER2-ujemne. Wyodrębnienie dodatkowej kategorii raka piersi *HER2-low* może wpływać na udostępnienie dodatkowych opcji leczenia dla pacjentek zaliczanych dotychczas do chorych na raka luminalnego A, luminalnego B HER2-ujemnego lub trójujemnego, nie wpływa natomiast na definicję ani liczebność wnioskowanej populacji docelowej, którą stanowią chore na raka HER2-dodatniego (rozpoznawanego według kryteriów, które nie uległy zmianie).

Tabela 5. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie surogatów immunohistochemicznych (Jassem 2020).

Cecha	Raki luminalne				Raki nieluminalne	
	Luminalny A	Luminalny B		HER2+	HER2+	Trójujemny
		HER2-	HER2+			
ER	+	+	+	+	–	–
PgR	+	Każdy	<20%	Każdy	–	–
HER2	–	–	–	+	+	–
Ki67	< mediany dla ośrodka	≥ mediany dla ośrodka	Każdy	Każdy	Każdy	Każdy

W przypadku wznowy lub progresji raka piersi zalecane jest powtórne przeprowadzenie oceny stanu receptorów, ponieważ w trakcie progresji nowotworu stan ten może ulec zmianie (Jassem 2020).

Rutynowa ocena statusu HER2 polega na ocenie nadekspresji receptora (zwiększonej ponad normę ilości białka) lub amplifikacji genu (zwiększonej liczby kopii genu) w badaniach patomorfologicznych. Ekspresję białka ocenia się z wykorzystaniem badań IHC, według zasad przedstawionych w tabeli poniżej (za: Marszałek 2024).

Tabela 6. Zasady oceny ekspresji HER2 w badaniach IHC (Marszałek 2024).

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 raka naciekającego	Wynik UJEMNY
HER2 1	Reakcja błonowa nieciągła słaba lub ledwie widoczna i obecna w powyżej 10% komórek raka naciekającego	Wynik UJEMNY
HER2 2	Obecna ciągła błonowa reakcja o słabym lub średnim nasileniu w więcej niż 10% komórek raka naciekającego, lub reakcja silna nieciągła, lub silna ciągła reakcja błonowa w mniej lub równo 10% komórek raka naciekającego	Wynik NIEJEDNOZNACZNY
HER2 3	Silna ciągła reakcja błonowa w powyżej 10% komórek raka naciekającego	Wynik DODATNI

W przypadku otrzymania wyniku „HER2 na 2+” wymagane jest dodatkowo wykonanie oznaczenia liczby kopii genu *HER2* techniką hybrydyzacji *in situ* (ISH; ang. *in situ hybridization*), wśród których zastosowana może być chromogeniczna hybrydyzacja *in situ* (CISH; ang. *chromogenic in situ hybridization*) lub fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH; ang. *fluorescence in situ hybridization*). W badaniach ISH zalecane jest stosowanie zestawów zawierających podwójne sondy, w celu dokonania jednoczesnej oceny liczby kopii genu *HER2* oraz centromeru chromosomu 17 (*CEP17*). (Marszałek 2024). Zasady interpretacji wyników oceny HER2 w badaniach ISH zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 7. Zasady oceny HER2 w badaniach ISH z zastosowaniem sondy podwójnej (Marszałek 2024).

Liczba kopii <i>HER2</i>	Proporcja liczby kopii <i>HER2/CEP17</i> (ratio)	Interpretacja
<4	<2	Wynik UJEMNY
≥4 ale <6	<2	Wynik UJEMNY
≥4 ale <6	>2	Wynik DODATNI
<4 lub >4	>2	Wynik DODATNI
≥6	<2 lub >2	Wynik DODATNI

Aktualny standard w ocenie HER2, zgodnie ze stanowiskiem Konsultantów Krajowych w dziedzinie patomorfologii i onkologii klinicznej z 2024 r., opracowany z uwzględnieniem zaleceń ASCO/CAP (z ang. *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists*) z grudnia 2023 r. (Marszałek 2024), obejmuje raportowanie nowej kategorii rozpoznania – raka wykazującego niską ekspresję HER2 („HER2-low”). Podsumowanie aktualnych zasad formułowania oceny HER2 wg wspomnianego stanowiska polskich Konsultantów Krajowych zebrano w tabeli poniżej (Marszałek 2024).

Tabela 8. Standard oceny HER2 z wykorzystaniem badań IHC oraz ISH wg konsensusu polskich Konsultantów Krajowych (Marszałek 2024).

Standard oceny HER2 z wykorzystaniem badań IHC oraz ISH		
Zasady formułowania wyniku oznaczenia HER2 z wykorzystaniem badań IHC i ISH – wersja uproszczona		
Wynik oceny IHC	Wynik badania ISH	Informacja na rozpoznaniu [^]
HER2 0	Nie ma wskazań do wykonania	HER2-UJEMNY
HER2 1+	Nie ma wskazań do wykonania	HER2-low
HER2 2+	Wynik ujemny	HER2-low
HER2 2+	Wynik dodatki	HER2-DODATNI
HER2 3+	Nie ma wskazań do wykonania	HER2-DODATNI
Zasady formułowania wyniku oznaczenia HER2 z wykorzystaniem badań IHC i ISH – wersja z uwzględnieniem zasad formułowania wyniku w zależności od liczby kopii HER2 oraz ratio HER2/CEP17		
Wynik oceny IHC	Wynik badania ISH	Informacja na rozpoznaniu [^]
HER2 0	Nie ma wskazań do wykonania	HER2-UJEMNY
HER2 1+	Nie ma wskazań do wykonania	HER2-low
HER2 2+	Ratio HER2/CEP17 <2	HER2-low
HER2 2+	Ratio HER2/CEP17 <2, ale liczba kopii HER2 ≥6	HER2-DODATNI
HER2 2+	Ratio HER2/CEP17 >2	HER2-DODATNI
HER2 3+	Nie ma wskazań do wykonania	HER2-DODATNI

[^] w źródłowych zaleceniach ASCO-CAP z 2023 roku nie zaleca się wyodrębniania nowej kategorii wyników oceny ekspresji HER2 „HER2-low” ani „HER2-Ultra-Low” (zalecane jest natomiast zaznaczanie rozróżnienia pomiędzy oceną IHC 0 a IHC 1+ ze odpowiednim komentarzem dotyczącym potencjalnej możliwości zastosowania terapii celowanych; Wolff 2023); kategoria raka HER2-low pojawia się natomiast w poświęconych tej kategorii raka piersi zaleceniach ekspertów ESMO (Tarantino 2023) oraz w cytowanych wyżej zaleceniach polskich Konsultantów Krajowych (Marszałek 2024)

Jak zaznaczono wyżej, wyodrębnienie dodatkowej kategorii raka piersi HER2-low nie wpływa natomiast na definicję ani liczebność wnioskowanej populacji docelowej, którą stanowią chore na raka HER2-dodatniego (bez względu na ekspresję receptorów hormonalnych), ocenianego według niezmiennych kryteriów.

2.3 Przebieg naturalny i rokowanie

Nieleczony rak piersi prowadzi do zgonu. W zależności od cech biologicznych tempo wzrostu raka piersi może być powolne lub szybkie; stopniowo może prowadzić do owrzodzeń skóry, destrukcji gruczołu oraz sąsiednich struktur, np. ściany klatki piersiowej. W przypadku wystąpienia zakażenia lub masywnego krwawienia może dojść do przyspieszonej śmierci. W przypadku dłuższego przeżycia pojawiają się przerzuty odległe (Krzakowski 2024).

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Do 85% nawrotów dochodzi w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%, przy czym odsetki 5-letnich przeżyć są bardzo zróżnicowane w poszczególnych stopniach zaawansowania nowotworu: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5% (Krzakowski 2024).

Szczegółowo najważniejsze czynniki rokownicze w raku piersi podano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Najważniejsze czynniki rokownicze w raku piersi (Jassem 2020).

Czynniki rokownicze
- wielkość guza - typ histologiczny raka i jego stopień złośliwości - obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami; - stan ER i PgR - naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych - stan HER2 - wskaźnik proliferacji Ki67 - podtyp biologiczny (<i>intrinsic phenotype</i>) - ekspresja limfocytów naciekających nowotwór (TILs; ang. <i>tumor infiltrating lymphocytes</i>)

Ekspresja receptorów hormonalnych (ER+, PgR+) wiąże się z wrażliwością na hormonoterapię, mniejszą wrażliwością na chemioterapię i lepszym rokowaniem. Raki bez ekspresji ER i PgR klasyfikuje się jako niepodatne na hormonoterapię. Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 („cecha HER2+”) jest wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2.

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-/PgR-/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 PgR+ 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.

2.4 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 podmiotowe i przedmiotowe (*Krzakowski 2024*):

- 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 piersi;
- owrzodzenie skóry piersi;
- powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

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*).

2.5 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*).

2.6 Epidemiologia

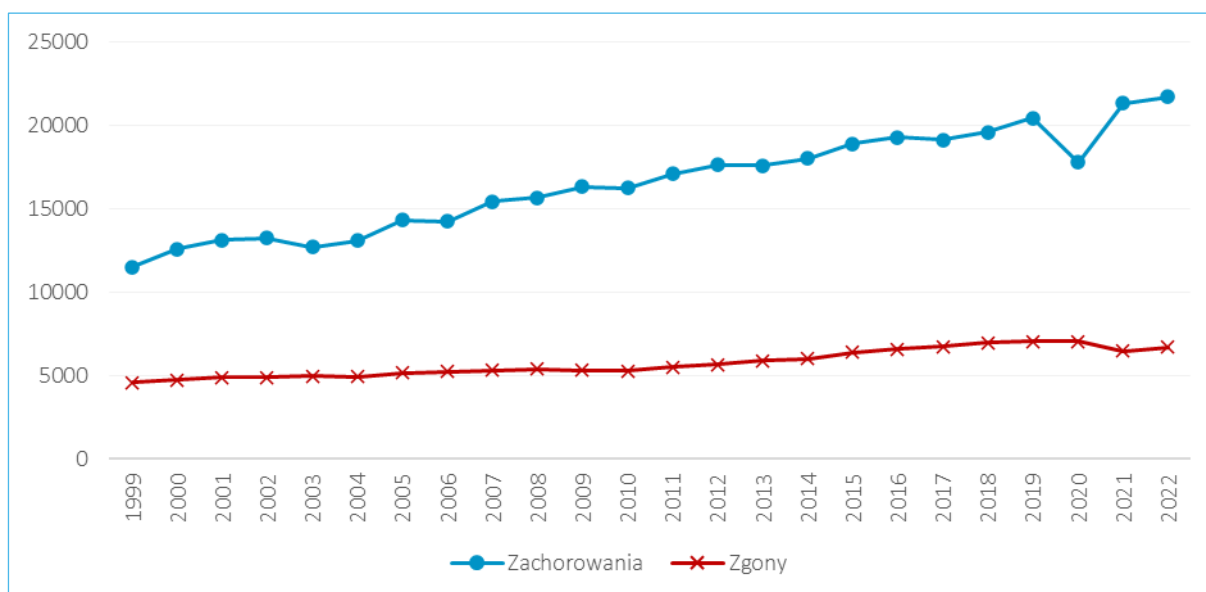
Rak piersi jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie¹ (biorąc pod uwagę obie płcie, jak i wyłącznie kobiety) – w 2020 roku zdiagnozowano ponad 2 miliony 200 tys. nowych przypadków, co stanowiło 11,7% nowotworów złośliwych rozpoznanych u obu płci i 24,5% nowotworów złośliwych zdiagnozowanych 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*).

W Polsce, zgodnie z opublikowaną analizą sytuacji epidemiologicznej dokonywaną przez Krajowy Rejestr Nowotworów, dominujące wśród kobiet nowotwory piersi charakteryzowały się w ciągu minionego półwiecza stale rosnącą zachorowalnością. Trendy umieralności na raka piersi zmieniały się natomiast kilkukrotnie w ciągu ostatnich trzydziestu lat. Początkowy wzrost umieralności został zahamowany w połowie lat 90 ubiegłego wieku, a w latach 1996-2010 notowano spadek umieralności. W okresie 2010-2022 nastąpiła niekorzystna zmiana trendu (*Wojciechowska 2024*).

Zgodnie z aktualnie dostępnymi danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2022 r. rak piersi był pierwszym pod względem zachorowalności oraz drugim pod względem umieralności nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet w Polsce. W roku 2022 w populacji kobiet w Polsce surowy współczynnik zapadalności na raka piersi wyniósł 110,27 na 100 tys., a surowy współczynnik umieralności na raka piersi – 33,82 na 100 tys. (*KRN 2025*). U obu płci w 2022 roku zarejestrowano 21 723 nowych zachorowań na raka piersi i 6 715 zgonów z powodu tego nowotworu (*KRN 2025*). Dla uwidocznienia trendu w zachorowaniach i zgonach z powodu tej jednostki chorobowej na wykresie poniżej przedstawiono dane z lat 1999-2022.

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

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi w Polsce (w latach 1999-2022), u obu płci (KRN 2025).



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 zbliżona do populacji, 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.FM). 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).

Istotnym obciążeniem społeczno-ekonomicznym związanym z chorobami nowotworowymi są wydatki ponoszone przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) dotyczące finansowania świadczeń wynikających z absencji chorobowej, rent z tytułu niezdolności do pracy, rent socjalnych, rehabilitacji leczniczej i świadczeń rehabilitacyjnych. Wydatki ZUS z tytułu leczenia nowotworu piersi, szyjki macicy i jajnika wynosiły w 2010 roku 248,3 mln zł i wzrosły do 311,7 mln zł w roku 2014, co stanowiło 0,96-16% wydatków na wszystkie jednostki chorobowe. Kluczowe znaczenie dla ogólnych kosztów miały wydatki na świadczenia dla pacjentów chorujących na raka piersi, które wzrosły od 207,6 mln zł w 2010 roku do 234,3 mln zł w roku 2014. Według raportów opublikowanych przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych wzrosła również liczba wydawanych zaświadczeń lekarskich dla pacjentów z nowotworem piersi (ogółem): w 2012 roku było to 38 144, a w 2016 roku 46 479, co oznacza wzrost o blisko 22%. Wraz ze wzrostem liczby wydawanych zwolnień lekarskich rośnie również łączna liczba dni absencji, która w 2012 roku wyniosła 942 255 dni, natomiast w 2016 roku było to 1 099 652 dni (wzrost o blisko 17%) (Nojszewska 2016). W 2023 roku liczba dni absencji chorobowej z powodu raka piersi (C50) została oszacowana na łącznie 1 392 tysięcy, na podstawie danych z blisko 74 tysięcy wydanych zaświadczeń lekarskich (ZUS 2024).

Łączne wydatki na raka piersi z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich i pośrednich w latach 2017-2019 przedstawiono w opracowaniu *Seweryn 2022*. Wydatki te wyniosły odpowiednio 305 mln €, 333 mln € i 345 mln € odpowiednio w latach 2017, 2018 i 2019. Z kosztów bezpośrednich najwięcej wydatkowano na program lekowy (blisko 50% całkowitych kosztów bezpośrednich). W przypadku pozostałych parametrów koszty rosły z roku na rok, z czego najdroższe były zabiegi chirurgiczne (15%), radioterapia (12%) oraz program badań przesiewowych (10%). Koszty socjalne z tytułu raka piersi zostały oszacowane na około 120 364 tysięcy € w 2019 r., a w porównaniu do 2017 r. nastąpił wzrost utraty produktywności o 26% (Seweryn 2022).

2.8 Leczenie

2.8.1 Ogólne zasady leczenia raka piersi

Leczenie operacyjne

Zasadniczo operacje radykalne wykonuje się u chorych w I i II stopniu zaawansowania raka piersi – w pierwszym etapie leczenia, a w III stopniu zaawansowania – po wcześniejszym skutecznym leczeniu

systemowym (indukcyjnym; neoadiuwantowym). W ostatnich latach rozwój leczenia przedoperacyjnego spowodował częstsze stosowanie go przed operacją także u chorych w mniej zaawansowanym stadium, np. w stopniu II (Krzakowski 2024).

Leczenie operacyjne raka piersi zazwyczaj składa się z dwóch etapów: operacji w obrębie piersi (mastektomia lub leczenie oszczędzające pierś) oraz operacji w obrębie dołu pachowego (limfadenektomia pachowa lub biopsja węzła chłonnego wartowniczego). Wspomniane składowe leczenia są dobierane niezależnie, w zależności od zaawansowania choroby i innych czynników (Krzakowski 2024).

Najczęściej wykonywaną operacją amputacyjną piersi jest zmodyfikowana mastektomia radykalna (sposobem Maddena), polegająca na amputacji piersi wraz z węzłami chłonnymi dołu pachowego, bez usuwania mięśnia piersiowego większego i mniejszego. Przeciwwskazaniem jest naciekanie przez nowotwór powięzi mięśnia piersiowego większego. Innym często wykonywanym zabiegiem jest mastektomia prosta (tj. usunięcie samego gruczołu bez węzłów chłonnych dołu pachowego), którą zwykle łączy się z jednoczesną biopsją węzła chłonnego wartowniczego. W Polsce powszechnie wykonuje się również operacje polegające na resekcji całego gruczołu piersiowego z jednoczesnym odtworzeniem kształtu piersi lub z oszczędzeniem skóry i brodawki sutkowej za pomocą ekspandera lub definitywnego implantu, w połączeniu z odpowiednim zabiegiem w obrębie dołu pachowego. Często składową rekonstrukcji jest tzw. symetryzacja (powiększenie lub pomniejszenie zdrowej piersi, aby uzyskać symetrię obu piersi). W przypadku bardzo dużych guzów i szerokiego naciekania mięśnia piersiowego większego, po wcześniejszym indukcyjnym leczeniu systemowym (chemioterapia lub hormonoterapia oraz – w przypadku raka HER2-dodatniego – leki anty-HER2), można wykonać radykalną mastektomię sposobem Maddena lub Halsteda (usunięcie całego sutka z mięśniami piersiowymi i węzłami chłonnymi dołu pachowego) (Krzakowski 2024).

Leczenie oszczędzające pierś (*breast conserving treatment* – BCT) polega na wycięciu guza nowotworowego w granicach tkanek zdrowych oraz biopsji węzła chłonnego wartowniczego lub usunięciu układu chłonnego dołu pachowego. Wszystkie operacje BCT muszą być uzupełnione pooperacyjną radioterapią piersi. BCT można rozważać w stadiach zaawansowania 0, I i II, zwykle pod warunkiem że największy wymiar guza w obrazie mammograficznym nie przekracza 3–5 cm (istotny jest stosunek wymiarów guza i sutka). Pozostałe warunki wykonania BCT to możliwość wycięcia guza z odpowiednio szerokim marginesem zdrowych tkanek, przewidywany dobry efekt estetyczny, niewystępowanie przeciwwskazań (np. raka wielośrodkowego, rozległej wznowy raka po wcześniejszym leczeniu oszczędzającym, wcześniej

przebytego napromieniania obejmującego pierś). Poszerzenie zakresu wycięcia guza jest konieczne, jeżeli w brzegach preparatu znajdują się ogniska raka przewodowego przedinwazyjnego lub raka naciekającego. Obecnie dopuszcza się BCT u chorych, które pierwotnie nie kwalifikowały się do takiego leczenia z powodu rozmiaru guza, ale po zastosowaniu indukcyjnego leczenia systemowego uzyskano jego zmniejszenie (Krzakowski 2024).

Operacje paliatywne wykonywane są w wybranych przypadkach uogólnionego raka piersi (np. wznowa w ścianie klatki piersiowej lub ucisk rdzenia kręgowego) przy przewidywanym co najmniej kilkumiesięcznym czasie przeżycia. Stosuje się ortopedyczne zaopatrzenie w przypadku złamań patologicznych kości lub w celu zapobiegania takim złamaniom. U pacjentów z krwawiącymi, cuchnącymi owrzodzeniami stosuje się tzw. mastektomię toaletową (mastektomia prosta). Można także rozważyć doszczętne wycięcie ogniska pierwotnego u pacjentów z nielicznymi przerzutami w kościach i dobrą odpowiedzią na chemioterapię, co jest postępowaniem niestandardowym. U chorych z pierwotnym uogólnieniem choroby nie zaleca się leczenia chirurgicznego (Krzakowski 2024).

Radioterapia

Radioterapię stosuje się pooperacyjnie (uzupełniająco) w miejscowo zaawansowanych stadiach nowotworu, gdy nie ma pewności co do doszczętności resekcji, oraz we wczesnej fazie choroby po BCT. Wskazaniemi do radioterapii uzupełniającej są: przerzuty w ≥ 4 węzłach chłonnych, średnica usuniętego guza > 5 cm lub obecność komórek nowotworowych w linii cięcia. Napromienianie przy mniejszej liczbie zajętych węzłów chłonnych można rozważyć w grupie młodszych pacjentek oraz przy współistnieniu innych niekorzystnych czynników. Rezygnację z radioterapii można rozważyć po operacji oszczędzającej pierś u starszych chorych oraz w przypadku wysokozróżnicowanego raka przewodowego. W przypadku przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub w kościach (efekt przeciwbólowy) oraz zespołów uciskowych spowodowanych przez zmiany nowotworowe stosuje się radioterapię paliatywną (Krzakowski 2024).

Leczenie systemowe

Uzupełniające leczenie systemowe stosowane jest prawie u wszystkich chorych w celu zniszczenia mikroprzerzutów. Coraz częściej stosuje się leczenie przedoperacyjne, głównie w celu zwiększenia odsetka pacjentów kwalifikujących się do BCT.

- Chemioterapia ogrywa obecnie mniejszą rolę z powodu wprowadzenia leczenia hormonalnego (w przypadku dodatniego stanu receptorów hormonalnych). Wskazaniem do chemioterapii uzupełniającej są głównie raki „trójujemne”. Chemioterapię stosuje się również rutynowo w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem (leki anty-HER2) u pacjentów z nadekspresją receptora HER2 na komórkach nowotworowych lub amplifikacją genu *HER2*. Wskazania do chemioterapii zależą od współistnienia czynników zwiększonego ryzyka nawrotu (wysoki stopień złośliwości histologicznej [G3], wysoka aktywność proliferacyjna [Ki67], mniejsza ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych, przerzuty w ≥ 4 węzłach chłonnych, naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych, średnica guza >5 cm) (Krzakowski 2024).
- Uzupełniającą hormonoterapię można stosować u chorych z potwierdzoną ekspresją receptorów estrogenowych lub progestagenowych w komórkach raka, jako leczenie samodzielne w grupie chorych bez przerzutów w węzłach chłonnych, przy małym ryzyku nawrotu lub rozsiewu; jako leczenie samodzielne lub sekwencyjnie kojarzone z chemioterapią u chorych bez przerzutów w węzłach chłonnych, przy przeciętnym ryzyku nawrotu lub rozsiewu; lub jako leczenie samodzielne lub sekwencyjne kojarzone z chemioterapią u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych. Hormonoterapia uzupełniająca nie powinna być stosowana jednocześnie z chemioterapią. Kontrowersje budzi stosowanie samej hormonoterapii u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych, ale coraz więcej doniesień świadczy o skuteczności takiego postępowania (Krzakowski 2024).

Leczenie systemowe chorych na raka piersi w stadium uogólnionym w wielu przypadkach chorych w dobrym stanie ogólnym, z przerzutami odległymi raka piersi umożliwia skuteczne opanowanie procesu nowotworowego, poprzez złagodzenie objawów i doprowadzenie do remisji ognisk przerzutowych, jak również wyraźne przedłużenie życia. W systemowym leczeniu paliatywnym stosowane są, w zależności od wskazań, leki cytotoksyczne, hormonoterapia, a u chorych mających receptor HER2 na powierzchni komórek nowotworowych stosuje się trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (w 1 linii leczenia – w skojarzeniu z pertuzumabem i z docetakselem). W kolejnych liniach leczenia można stosować lapatinib w skojarzeniu z kapecytabiną lub trastuzumab koniugowany z emtanzyną lub derukstekanem (leki cytotoksyczne), co pozwala przełamać oporność na wcześniejsze leczenie skierowane wyłącznie przeciwko HER2. U chorych z „ujemnym” stanem HER2 w przypadku progresji choroby w trakcie terapii inhibitorem aromatazy można zastosować także inhibitor szlaku mTOR lub jeden z inhibitorów kinaz cykli-

nozależnych. Skuteczność hormonoterapii można ponadto zwiększyć poprzez jej skojarzenie z inhibitarami systemu naprawy uszkodzeń DNA w komórkach nowotworu (inhibitory polimerazy poliADP-rybozy), szczególnie u chorych z patogennymi mutacjami *BRCA* (Krzakowski 2024).

Sytuacje szczególne

Specyficzne metody leczenia stosowane są w przypadku rozpoznania raka piersi u kobiety w ciąży. U mężczyzn z rakiem piersi leczenie operacyjne typowo polega na radykalnej zmodyfikowanej mastektomii, a leczenie systemowe prowadzi się według zasad opracowanych dla kobiet (najczęściej jest to hormonoterapia, z uwagi na częstsze niż u kobiet występowanie raka hormonozależnego); leczenie raka rozlanego u mężczyzn również jest podobne jak u kobiet. Dane na temat stosowania trastuzumabu u mężczyzn są skąpe, niemniej mechanizm działania leku u chorych z nadekspresją receptora HER2 nie jest związany z płcią. W przypadku chorych na raka trójjemnego zasady leczenia operacyjnego są takie same jak w innych typach raka piersi, nie ma też odmiennych zaleceń co do leczenia uzupełniającego, natomiast w przypadkach raka zaawansowanego za uzasadnione uważa się stosowanie chemioterapii w skojarzeniu z immunoterapią lub koniugatu przeciwciała monoklonalnego i leku cytotoksycznego – sacytuzumabu gowitekanu (Krzakowski 2024).

2.8.2 Przegląd wytycznych klinicznych leczenia HER2-dodatniego raka piersi

Do przeglądu wytycznych leczenia HER2-dodatniego raka piersi – neoadiuwantowego i leczenia I linii choroby zaawansowanej, włączono:

- aktualne wytyczne polskich ekspertów klinicznych: edycję wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* zaadaptowaną do polskiej praktyki klinicznej (NCCN-PL), wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) oraz zalecenia polskiego Ministra Zdrowia (MZ);
- aktualne wytyczne uznanych, opiniotwórczych towarzystw naukowych i paneli eksperckich o zasięgu europejskim lub międzynarodowym: *European Society of Medical Oncology* (ESMO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) oraz rekomendacje paneli eksperckich międzynarodowych lub europejskich (*ABC Global Alliance*, *Breast-Gynecological and Immuno-Oncology International Cancer Conference* [BGICC], *St Gallen International Consensus Guideline*, *Central-Eastern European Professional Consensus Statement*).

Z uwagi na brak odniesienia do polskiej praktyki klinicznej, pominięto wytyczne i rekomendacje paneli eksperckich o zasięgu krajowym (inne niż polskie) oraz odnoszące się do regionów Azji, Afryki i Ameryki Południowej.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.02.2025 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 10. Przegląd zaleceń dotyczących postaci i/lub drogi podania terapii pertuzumab + trastuzumab u chorych na HER2-dodatniego raka piersi wczesnego (leczenie neoadiuwantowe) i zaawansowanego (I linia leczenia systemowego) w wytycznych klinicznych leczenia chorych na raka piersi.

Towarzystwo naukowe/panel	Zakres wytycznych, źródło	Zalecenia dotyczące postaci i/lub drogi podania terapii pertuzumab + trastuzumab (neoadiuwant i I linia leczenia raka zaawansowanego)
Rekomendacje polskie		
NCCN-PL	Wytyczne postępowania klinicznego w raku piersi - edycja adaptowana do warunków polskiej praktyki klinicznej (NCCN-PL 2024, v.4.2024)	Następujące, oryginalne zalecenie NCCN zostało oznaczone jako „niemożliwe do zastosowania lub niedostępne” („not feasible or available”) w Polsce: 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).
MZ	Kluczowe zalecenia w zakresie opieki onkologicznej dotyczące organizacji i postępowania klinicznego w raku piersi (MZ 06/09/2024)*	Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anty-HER2.
PTOK	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi (Jassem 2020)	• <u>wczesny rak piersi, leczenie okołoperacyjne</u>: trastuzumab należy podawać IV lub SC; w odniesieniu do pertuzumabu uwzględniono podanie IV[^] • <u>zaawansowany rak piersi</u>: w schematach stosowanych w I linii uwzględniono wyłącznie postacie IV trastuzumabu i pertuzumabu
Rekomendacje międzynarodowe i zagraniczne		
NCCN	Wytyczne postępowania klinicznego w raku piersi (NCCN 2025, v.1.2025)	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).

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 postaci i/lub drogi podania terapii pertuzumab + trastuzumab (neoadiuwant i I linia leczenia raka zaawansowanego)
ESMO	Wytyczne postępowania u chorych na wczesnego raka piersi (Loibl 2024)	Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anty-HER2.
	Wytyczne postępowania u chorych na zaawansowanego raka piersi (Gennari 2021, ESMO 2023)	Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anty-HER2.
ABC Global Alliance	Międzynarodowe wytyczne leczenia zaawansowanego raka piersi oparte na konsensusie (Cardoso 2024, ABC 6 i 7)	Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anty-HER2.
BGICC	Międzynarodowy konsensus i rekomendacje dotyczące systemowego leczenia neoadiuwantowego w leczeniu raka piersi (Elghazaly 2024)	Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anty-HER2.
Konsensus St Gallen	Międzynarodowy konsensus dotyczący pierwotnego leczenia chorych na wczesnego raka piersi (Curigliano 2023, Balic 2023)	Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anty-HER2.
ASCO	Wytyczne leczenia neoadiuwantowego chorych na raka piersi (Korde 2021, Korde 2022)	Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anty-HER2.
	Wytyczne systemowego leczenia chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi (Giordano 2022)	Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anty-HER2. W wytycznych (tabela 3 w oryginalnym dokumencie) odniesiono się wyłącznie do dożylnych postaci leków (pertuzumab, trastuzumab), do leków do podań podskórnych (trastuzumab) oraz leków doustnych.
	Wytyczne systemowego leczenia chorych na przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi, zaadaptowane do warunków klinicznych z ograniczoną dostępnością zalecanych terapii (Al Sukhun 2024)	Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii anty-HER2.
Konsensus ekspertów z krajów Europy Środkowo-Wschodniej	Wytyczne systemowego leczenia chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi (Rubovszky 2022)	W leczeniu adiuwantowym zaleca się podawanie trastuzumabu, w postaci do podań dożylnych lub w postaci do stosowania we wstrzyknięciach podskórnych w stałych dawkach (<i>fixed dose</i>), która ma równoważną skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa i nie wymaga podania dawki wysycającej w porównaniu z formą dożylną, a jest to metoda podawania korzystniejsza dla chorego i łatwiejsza w stosowaniu. Podskórnie trastuzumab można podawać w monoterapii lub w połączeniu z pertuzumabem w stałej dawce (<i>fixed dose</i>) podawanej podskórnie.

* zalecenia sformułowane na podstawie wcześniejszej wersji polskiej edycji wytycznych NCCN (v.4.2023), niż aktualna (włączona do przeglądu);

^ 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 1.2025 (NCCN 2025) potwierdzono, że złożony produkt leczniczy, zawierający pertuzumab, trastuzumab i hialuronidazę w postaci FDC do podań podskórnych może być stosowany w każdym wskazaniu, w którym dożylne preparaty pertuzumabu i trastuzumabu są podawane w ramach leczenia systemowego. 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. Natomiast w polskiej edycji wytycznych NCCN, wersja 4.20.24 (NCCN-PL), wspomniany zapis dotyczący stosowania złożonego produktu leczniczego, zawierającego pertuzumab, trastuzumab i hialuronidazę w postaci FDC do podań podskórnych został zaznaczony (wykreśleniem) jako zalecenie „niemożliwe do zastosowania lub niedostępne” („*not feasible or available*”) w Polsce – co wynika z braku refundacji produktu leczniczego w Polsce. Zgodnie z konsensusem ekspertów z krajów Europy Środkowo-Wschodniej w leczeniu adjuwantowym raka HER2-dodatniego można zastosować trastuzumab do podania podskórnego w monoterapii lub w połączeniu z pertuzumabem w stałej dawce (*fixed dose*) podawanej podskórnie. 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.

2.9 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 18/12/2024, program lekowy B.9.FM). 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 podawany jest wyłącznie we wlewach dożylnych, 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 wprowadzić 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.

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 wszczepienie 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 któ-

rych 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*).

Zmniejszenie zużycia zasobów ośrodków onkologicznych w związku ze stosowaniem terapii przeciwnowotworowych w postaci do wstrzyknięć podskórnych zostało już także potwierdzone w populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi w odniesieniu do wnioskowanego leku Phesgo® w dwóch badaniach obserwacyjnych przeprowadzonych w europejskich ośrodkach (*Harding 2024, Munzone 2023* [badanie PHASTER]). Zastąpienie dwóch preparatów do podań dożylnych jednym produktem złożonym Phesgo® pozwoliło na zauważalne skrócenie czasu przygotowywania leku do podania oraz czas podania leku na fotelu zabiegowym i obserwacji po podaniu leku. Uwolnione w ten sposób zasoby umożliwiły zwiększenie „przepustowości” oddziałów, w których prowadzono leczenie przeciwnowotworowe; w badaniu *Harding 2024* raportowano redukcję liczby dni, w których alarmująco (o >90% lub >100%) przekroczona był maksymalna przepustowość oddziału, a w badaniu PHASTER – skrócenie całkowitego czasu pobytu pacjentki na oddziale, skrócenie czasu pracy personelu szpitala (w szczególności pielęgniarki i farmaceuty) oraz zmniejszone zużycie cewników naczyniowych. Na podstawie dokonanych obserwacji, autorzy badania PHASTER oszacowali, że dzięki stosowaniu produktu leczniczego Phesgo® zamiast preparatów dożylnych, na każdym podaniu terapii anty-HER2 produktem skojarzonym do podań podskórnych zamiast preparatami dożylnymi „przeciętny” szpital oszczędza średnio 125,95 €, a uwolnione zasoby pozwalają na przeprowadzenie, przy dostępnej liczbie stanowisk do podawania leków, personelu i w tych samych godzinach otwarcia, dają możliwość podania (rocznie) ponad pięciuset dodatkowych

terapii onkologicznych. Skrócenie czasu pobytu w szpitalu generuje również, z uwagi na redukcję utraty produktywności pracujących pacjentek i ich opiekunów, oszczędności z perspektywy społecznej, oszacowane w badaniu PHASTER na 9510 € w przeliczeniu na „przeciętny” ośrodek (Munzone 2023).

Należy zauważyć, że o ile dostępna terapia skojarzona odrębnymi preparatami pertuzumabu i trastuzumabu zaspokaja podstawową potrzebę dostępności skutecznej i bezpiecznej terapii pacjentek cierpiących na HER2-dodatniego raka piersi, nie wyczerpuje to jednak zakresu istniejących potrzeb, na które składają się również dbałość o dobrostan pacjentek, w tym konieczność minimalizacji dyskomfortu i ryzyka powikłań związanych z leczeniem, jak również umożliwienie łączenia terapii z pracą zawodową i obowiązkami opiekuńczymi (na HER2-dodatniego raka piersi często zapadają stosunkowo młode kobiety, aktywne zawodowo i opiekujące się małymi dziećmi). Do niezaspokojonych potrzeb w obszarze leczenia onkologicznego w Polsce należy ponadto ograniczona dostępność świadczeń, w tym zbyt długi czas oczekiwania na leczenie, związane z niedoborami i zbyt dużym obciążeniem dostępnego personelu medycznego. Udostępnienie terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem w postaci preparatu złożonego do podań podskórnych, zawierającego oba leki anty-HER2 w postaci do stosowania w stałych dawkach, daje możliwość poprawy sytuacji chorych na raka piersi – ograniczenia czasu i dyskomfortu związanego z przyjmowaniem leków, przy jednoczesnej korzyści dla świadczeniodawców – ograniczenia ryzyka błędów związanych z odmierzaniem dawki, skrócenia czasu zajmowania stanowiska do podawania leku oraz zmniejszenia obciążenia personelu medycznego, w porównaniu do obecnie dostępnych form terapii, obejmującej konieczność podawania pertuzumabu lub obu leków anty-HER2 we wlewach dożylnych. Objęcie refundacją nowej postaci terapii pertuzumab/trastuzumab – gotowej do podania, do wstrzyknięć podskórnych, pozwoli zaoferować chorym leczenie o takiej samej skuteczności i bezpieczeństwie, jak obecnie stosowane, przy dodatkowych korzyściach dla pacjentek – w postaci zmniejszenia dyskomfortu związanego z podaniem i ograniczenia czasu przebywania w placówce ochrony zdrowia oraz dodatkowych korzyściach dla systemu ochrony zdrowia – w postaci zmniejszenia czasochłonności i pracochłonności prowadzenia terapii.

3 Definicja populacji docelowej

Populacja wnioskowana

Wnioskowana populacja chorych jest zbliżona do populacji, 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.FM. do wykazu leków refundowanych; *MZ 18/12/2024*). 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 i chemioterapią, na podstawie rozpoznania nowotworu pierwotnie operacyjnego, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 20 mm i jest obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych lub nie ma ekspresji receptorów ER i PgR lub nowotworu pierwotnie nieoperacyjnego, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego, z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą co najmniej 50%, bez istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia, w stanie sprawności 0 lub 1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
- chore na przerzutowego raka piersi: pacjentki (lub pacjenci) kwalifikowane do leczenia I linii przerzutowego 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 radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było u nich nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania), z obecnością zmian nowotworowych umożliwiającą ocenę odpowiedzi według aktualnej klasyfikacji RECIST, z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą co najmniej 50%, bez istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; przy czym pertuzumab i trastuzumab w oddzielnych produktach leczniczych są obecnie objęte refundacją dla chorych z zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi w stanie sprawności w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG (*MZ 18/12/2024*), natomiast przedmiotowy wniosek o refundację dla produktu leczniczego Phesgo® obejmuje chore na zaawansowanego raka piersi w stanie sprawności w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG.

W załączniku (Załącznik 10.5) przedstawiono treść aktualnego programu „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” (MZ 18/12/2024) z naniesionymi wnioskowanymi zmianami. Wnioskowana populacja chorych jest w większości zgodna 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 aktualnego wykazu leków refundowanych; MZ 18/12/2024). Jedynie w przypadku podgrupy z zaawansowanym rakiem piersi, wnioskowane kryteria w zakresie stanu sprawności ograniczono do chorych z ECOG 0-1, co stanowi nieznaczne zawężenie wobec kryteriów obowiązującego programu lekowego (B.9.FM.) – w którym dopuszczono możliwość stosowania pertuzumabu także u chorych z ECOG 2. Ograniczenie wniosku o refundację leku Phesgo® do pacjentek z oceną ECOG 0-1 (lub 0-1 wg kryteriów Zubroda-WHO) jest uzasadnione większym prawdopodobieństwem uzyskania oczekiwanych korzyści dla pacjentek i systemu ochrony zdrowia z szybszego podawania podwójnej blokady anty-HER2 pertuzumabem z trastuzumabem u chorych o lepiej zachowanej sprawności, aktywnych zawodowo i/lub społecznie. Ograniczenie takie jest także zgodnie z dowodami klinicznymi dla terapii pertuzumab/trastuzumab/docetaksel w leczeniu I linii zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi (tj. kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego CLEOPATRA; Swain 2023).

Rozpatrywany wniosek **nie wprowadza żadnych zmian poszerzających populację** 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, z wyłączeniem chorych z oceną stanu sprawności „2” wg kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; pacjentki te nadal będą mogły korzystać z leczenia oddzielnymi preparatami zawierającymi trastuzumab i pertuzumab).

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 neoadiuwantowym 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. 3).

4 Liczebność populacji docelowej

Do oszacowania liczebności chorych kwalifikujących się do zastosowania produktu leczniczego Phesgo® w ramach wnioskowanego programu lekowego wykorzystano przede wszystkim dane od Wnioskodawcy dotyczące refundacji produktów Perjeta i Herceptin. [REDACTED]

[REDACTED]. Warto podkreślić, że dane Wnioskodawcy wydają się wiarygodne (jeśli nie konserwatywne), gdyż porównując liczbę chorych włączanych na terapię PERT+TRAS w 2023 r. wynikającą z jego danych ([REDACTED]) i dane na podstawie statystyk NFZ (oszacowania w zakładce „statystyki_NFZ” modelu), tj. 2 122 chorych, obie liczby wydają się bardzo zbliżone (wartość Wnioskodawcy jest o [REDACTED] wyższa, niż dane NFZ).

Uzupełniając analizowano również dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentek objętych programem leczenia raka piersi pertuzumabem oraz dane z analiz przeprowadzonych dla pertuzumabu w ramach oceny wniosków refundacyjnych, odpowiednio we wskazaniu leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub z nereseekcyjną wznową miejscową (*BIA Perjeta 2015*) oraz we wskazaniu leczenia HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (*BIA Perjeta 2017*); obie analizy zostały zweryfikowane przez AOTMiT w ramach oceny analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu Perjeta (*OT.4351.27.2017, OT-4351-51/2015*). Dodatkowo w celu aktualizacji danych z powyższych raportów, posłużono się polskimi danymi NFZ i KRN dotyczącymi zachorowalności na raka piersi, danymi sprawozdawczymi Funduszu, a także opublikowanymi badaniami epidemiologicznymi i klinicznymi, odnalezionymi w ramach przeglądu literatury.

Na podstawie zaktualizowanych danych rynkowych otrzymanych od Wnioskodawcy obliczono, że w 2020 r. do programu leczenia neoadiuwantowego pertuzumabem włączono [REDACTED] pacjentek, tj. średnio [REDACTED]/miesiąc, w 2021 roku było to [REDACTED] pacjentek ([REDACTED]/miesiąc), w 2022 roku do tego programu włączono [REDACTED] osób, tj. [REDACTED] chorych w skali miesiąca, a w kolejnych latach przyrost tej liczby wyhamował i utrzymywała się ona na względnie stałym poziomie: [REDACTED]. Uznano jednak, że liczba pacjentek włączonych do leczenia neoadiuwantowego nadal może jednak przyrastać i oszacowano tempo tego wzrostu na ok. [REDACTED] rocznie (przyjmując jako punkt wyjścia [REDACTED] pacjentek – dane rzeczywiste za 2024 rok), tak by w ostatnim roku horyzontu analizy osiągnąć docelową liczebność

pacjentek nowo włączanych rocznie do leczenia PERT+TRAS wg oszacowania epidemiologicznego (*BIA Phesgo 2025*). podobnie jak dla podgrupy chorych z mBC, oszacowane tempo przyrostu przyłożono do średniej liczby nowych chorych z eBC z lat 2022-2023, czyli w tym przypadku chorych miesięcznie.

Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej w horyzoncie pierwszych czterech lat po zakładanym wprowadzeniu refundacji produktu Phesgo (od stycznia 2026 r.) przedstawia Tabela 11.

Tabela 11. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (nowi).

Wskazanie	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
leczenie neoadiuwantowe chorych z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi				
leczenie pierwszej linii chorych z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi				
łączna liczebność populacji docelowej (nowi)				

Ponieważ w przypadku populacji z zaawansowanym rakiem piersi, wnioskowane kryteria w zakresie **stanu sprawności ograniczono** zgodnie z dowodami klinicznymi dla pertuzumabu (badania *CLEOPATRA*) do chorych z ECOG 0-1, powyższe oszacowanie populacji skorygowano w oparciu o dane literaturowe.

W wyniku przeglądu nacełowanego na duże badania RWE dla chorych z zaawansowanym rakiem piersi, odnaleziono dwa źródła prezentujące informacje na temat struktury ECOG w względnie dużej populacji chorych.

Pierwsze z nich to badanie SystHERs (*Tripathy 2019*) to prospektywne, obserwacyjne badanie rejestracyjne dotyczące pacjentek z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi, przeprowadzone w latach 2012-2016 w USA (N = 997). W badaniu uwzględniono pacjentki z chorobą *de novo* i chore z nawrotem, przy czym ECOG 0-2 występowało u 892 pacjentek (ECOG 0 – 460, ECOG 1 – 365 i ECOG 2 – 67 pacjentek), co oznacza, że chore z ECOG 0-1 stanowiły **92,5%** z całej grupy ECOG 0-2.

Drugie z odnalezionych źródeł to PRAEGNANT (*Lux 2019*), prospektywne badanie rejestracyjne, które analizowało rzeczywiste schematy leczenia pacjentek z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi. Obejmuje 451 pacjentek z następującą oceną: ECOG 0 – 196 pacjentek (47,0%), ECOG 1 – 155 pacjentek (37,2%) i ECOG 2 – 35 pacjentek (8,4%). Zatem chore z zakresem sprawności ECOG 0-1 stanowiły **90,9%** chorych z zakresu ECOG 0-2.

Na potrzeby dalszych obliczeń przyjęto średnią ważoną z tych 2 badań, wynoszącą **92%**.

W poniższej tabeli przedstawiono ponownie oszacowania populacji docelowej (*de novo*) dla Phesgo, z korektą liczebności podgrupy mBC ze względu na wnioskowane kryterium ECOG 0-1.

Tabela 12. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (nowi), skorygowane o zakres ECOG 0-1 dla populacji mBC.

Wskazanie	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
leczenie neoadiuwantowe chorych z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi	■	■	■	■
leczenie pierwszej linii chorych z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi	■	■	■	■
Łączna liczebność populacji docelowej (nowi)	■	■	■	■

Oszacowana liczba chorych rozpoczynających terapię pertuzumabem, u których potencjalnie można zastosować Phesgo zamiast terapii PERT IV+TRAS IV/S.C. wynosi więc ok. ■ nowych pacjentek rocznie.

Produkt leczniczy Phesgo można również zastosować u pacjentek będących już w trakcie leczenia pertuzumabem i trastuzumabem, stosowanymi w oddzielnych preparatach (tzw. *switch*). W związku z tym w modelu wpływu na budżet uwzględniono także pulę pacjentek, które w momencie wprowadzenia produktu Phesgo do programu lekowego (styczeń 2026 r.) kontynuują rozpoczęte wcześniej leczenie pertuzumabem w programie leczenia wczesnego raka piersi oraz zaawansowanego raka piersi. Na podstawie wykonanej symulacji przepływu pacjentek w programie w oparciu o historyczne dane NFZ dotyczące liczby nowo włączanych pacjentek oraz krzywej czasu leczenia PERT+TRAS przyjętej w analizie podstawowej (*BIA Phesgo 2025*) oszacowano, że liczba kontynuujących terapię neoadiuwantową PERT+TRAS w styczniu 2026 r. będzie wynosić ■ pacjentek, natomiast liczba kontynuujących leczenie w mBC wyniesie ■ pacjentek. Przyjęto, że populacja, w której możliwa jest zmiana leczenia na Phesgo będzie ograniczona i z czasem zaniknie – decyzja o włączeniu na Phesgo podejmowana będzie już tylko u rozpoczynających terapię. Stąd w przypadku krótkiej terapii neoadiuwantowej założono, że możliwość przełączenia wystąpi jedynie w pierwszym roku refundacji Phesgo, natomiast w wyniku modelowania oszacowano, że dla populacji mBC możliwość przełączenia występowała będzie przez cały horyzont analizy, choć liczba takich chorych będzie z czasem znacząco maleć. Ponadto w oszacowaniach uwzględniono zawężenie populacji mBC do zakresu ECOG 0-1 (92%).

Szczegółowe oszacowanie, oparte na modelowaniu przepływu pacjentek w programie, jest dostępne w wersji elektronicznej modelu załączonej do wniosku w objęcie refundacją (zakładka „BIA_przeptyw_hist_neoadj” i „BIA_przeptyw_hist_mBC”).

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 13. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (kontynuujący, którzy mogliby zostać przełączeni na Phesgo).

Wskazanie	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
leczenie neoadiuwantowe chorych z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi	■	■	■	■
leczenie pierwszej linii chorych z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi (ECOG 0-2)	■	■	■	■
leczenie pierwszej linii chorych z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi (ECOG 0-1)	■	■	■	■
łączna liczebność populacji docelowej (kontynuujący)	■	■	■	■

Podsumowując, roczna liczba nowych pacjentek, które mogłyby zostać włączone do programu leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem wynosi ok. ■ nowych pacjentek rocznie, natomiast wyjściowa liczebność populacji pacjentek, które można przełączyć z aktualnego leczenia PERT+TRAS w oddzielnych preparatach na leczenie produktem Phesgo wynosi ok. ■ osób.

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 konkutowania 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 i reakcji nadwrażliwości, ponadto okres obserwacji powinien rozpocząć się po podaniu produktu leczniczego Phesgo i zakończyć się przed jakimkolwiek następnym podaniem chemioterapii (*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 niepoddającej się leczeniu toksyczności, nawet jeśli leczenie docetakselem zostało przerwane (patrz: Załącznik 10.5).

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii pertuzumabem i trastuzumabem podawanych w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, które w ocenie lekarza prowadzącego są związane z pertuzumabem i wymagają przerwania terapii, terapia preparatem złożonym zostanie zakończona, a leczenie anty-HER2 będzie kontynuowane trastuzumabem podawanym niezależnie.

W obu wnioskowanych 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 2020a*).

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

Tabela 14. 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
	Numer pozwolenia 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.

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

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	22 sierpnia 2024 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Kod ATC	L01FY01
Dostępne preparaty	Phesgo 1200 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań, fiolka 15 ml Phesgo 600 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań, fiolka 10 ml
Mechanizm działania	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. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>, HER2). Obie substancje wiążą się z konkretnymi subdomenami HER2 bez konkutowania ze sobą i mają uzupełniające się mechanizmy zaburzania szlaku sygnałowego HER2: • Pertuzumab jest specyficznie ukierunkowany na domenę zewnątrzkomórkową dimeryzacji (subdomena II) HER2 i dzięki temu blokuje zależną do ligandu heterodimeryzację HER2 z innymi członkami rodziny HER, w tym receptorem nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), HER3 i HER4. W rezultacie pertuzumab hamuje sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch głównych szlaków sygnałowych: kinazy aktywowanej mitogenami (MAP) i kinazy 3 fosfoinozytolowej (PI3K). Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. • Trastuzumab wiąże się z subdomeną IV zewnątrzkomórkowej domeny białka HER2, aby zahamować niezależne od ligandu i zachodzące za pośrednictwem HER2 przekazywanie sygnału dotyczące proliferacji i przeżycia w ludzkich komórkach guza wykazujących nadekspresję HER2. Ponadto, obie substancje są mediatorami cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (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. <u>Rak piersi we wczesnym stadium (ang. <i>early breast cancer</i>, EBC)</u> Produkt leczniczy Phesgo jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią w: • leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy • leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy <u>Rak piersi z przerzutami (ang. <i>metastatic breast cancer</i>, MBC)</u> Produkt leczniczy Phesgo jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej. Leczenie produktem leczniczym Phesgo powinno być rozpoczynane wyłącznie pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie 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. Aby zapobiec błędowi w podawaniu leku ważne jest, by sprawdzić etykietę fiolki upewniając się, że produktem leczniczym przygotowanym i podawanym pacjentowi jest produkt leczniczy Phesgo. 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.
Wskazania do stosowania*	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	
Dawkowanie i sposób podawania	

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 in situ (ISH), oceniane za pomocą zwalidowanego testu.

Aby zapewnić dokładność i odtwarzalność wyników, badanie musi zostać przeprowadzone w wyspecjalizowanym laboratorium, mogącym zapewnić walidację procedur badania. Pełna instrukcja przeprowadzenia badania i interpretacji wyników, patrz ulotki dołączone do opakowań ze zwalidowanymi testami HER2.

Zalecane dawkowanie i podawanie produktu leczniczego Phesgo, we wczesnym lub przerzutowym raku piersi:

	Dawka (niezależnie od masy ciała)	Przybliżony czas trwania wstrzyknięcia pod- skórnego	Czas obserwacji^{a,b}
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

^a należy obserwować pacjentów pod kątem reakcji związanych z wstrzyknięciem leku i reakcji 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 docetaksem. Leczenie produktem leczniczym Phesgo można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności, nawet jeśli leczenie docetaksem 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 zajść 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 chemioterapeutyków, 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

Przeciwwskazania Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	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. <u>Reakcje związane z wstrzyknięciem leku</u> 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. <u>Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja</u> 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. 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, polisorbit 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 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.FM., 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 pertuzumabem z skojarzeniem z trastuzumabem (nie są jej poddawane wyłącznie ze względu na brak refundacji; refundowane leczenie anty-HER2 może być kontynuowane pooperacyjnie wyłącznie trastuzumabem). 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 18/12/2024).

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Phesgo® w leczeniu wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi (neoadiuwant) oraz przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego HER2-dodatniego raka piersi został już dwukrotnie poddany ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji – w 2021 roku (AOTMiT BIP ZLC 142/2021) i w 2023 roku (AOTMiT BIP ZLC 68/2023). Stanowiska i rekomendacje zamieszczone w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Przegląd rekomendacji AOTMiT dla produktu leczniczego Phesgo.

Rodzaj dokumentu	Data wydania stanowiska/rekomendacji (źródło)	Kierunek stanowiska/rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
Zlecenie MZ nr 68/2023 (AOTMiT BIP ZLC 68/2023)			
Stanowisko Rady Przejrzystości	4 września 2023 r. (SRP 97/2023)	Pozytywne z ograniczeniami	- Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem utrzymania kosztów leczenia nie wyższych niż suma kosztów obu substancji czynnych podawanych dożylnie. - Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. <u>Główne argumenty decyzji:</u> - Skuteczność potwierdzona badaniami naukowymi. - Podskórna forma leku wymaga krótszego czasu jego podawania w porównaniu z podaniem dożylnym. - Przeprowadzone badanie ankietowe pacjentek, znacząco wskazuje na preferowanie formy podskórnej. <u>Uwaga Rady:</u> Należy ponownie zauważyć, że objęcie refundacją leku Phesgo może w przyszłości doprowadzić do niewykorzystania potencjału związanego z obniżeniem ceny pertuzumabu z powodu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej leku Perjeta oraz wprowadzenia do refundacji odpowiedników tego leku.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT	8 września 2023 r. (RP 98/2023)	Negatywna	- Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. - We wnioskowanych wskazaniach potrzeba zdrowotna jest zaspokojona. Dostępne są obecnie refundowane terapie, w tym terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem. Pertuzumab jest dostępny w postaci dożylnej (produkt Perjeta), a trastuzumab w postaci podskórnej (produkt Herceptin) i dożylnej (Herceptin, Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant, Trazimera, Zercepac). - W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki dwóch badań klinicznych z randomizacją FeDeriCa i PHranceSCa. - Badanie FeDeriCa z hipotezą non-inferiority było badaniem porównującym pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć

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

Rodzaj dokumentu	Data wydania stanowiska/rekomendacji (źródło)	Kierunek stanowiska/rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
			podskórnych (PERT/TRAS SC) z terapią pertuzumabem i trastuzumabem do wlewów dożylnych stosowanych z osobnych preparatów (PERT IV+TRAS IV). Badanie obejmowało okres leczenia neoadjuwantowego oraz następujący po nim okres leczenia chirurgicznego i 14 cykli terapii adjuwantowej anty-HER2. Leczenie PERT/TRAS S.C. jest nie gorsze niż leczenie PERT IV+TRAS IV. Nie wykazano różnic w zakresie częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym oraz częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantowe. Badania farmakokinetyczne wykazały, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu po podaniu podskórnym były nie mniejsze, niż w przypadku podania dożylnego. - o Wyniki badania PHrancelCa (brak informacji o hipotezie badawczej) w odniesieniu do oceny wpływu leczenia na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL), wskazują, że notowane średnie zmiany były minimalne i porównywalne pomiędzy porównywanymi interwencjami. • Analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem badań pierwotnych, które w pełni odpowiadałyby ocenianej populacji, a także w pełni założonemu komparatorowi (nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano ocenianą interwencję z terapią realizowaną pertuzumabem podawanym dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym podskórnym). • Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie leku Phesgo (PERT SC + TRAS SC) jest [...] od stosowania pertuzumabu i trastuzumabu w formie osobnych preparatów z [...]. • Analiza wpływu na budżet wskazuje, że [...], wydatki płatnika mogą [...] w czwartym roku refundacji. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii, a także prognozowanie poziomu zastępowania przez lek Phesgo terapii alternatywnych, co nie pozwala w pełni wnioskować o wydatkach we wnioskowanej populacji. Analiza wpływu na budżet jest obarczona także niepewnością z uwagi na fakt, że nie uwzględnia istotnej w kolejnych latach zmiany w czasie cen pertuzumabu IV z uwagi na utratę wyłączności rynkowej, więc prognozowane oszczędności są mało prawdopodobne. • Oceniana terapia zgodnie z rekomendacją G-BA nie stanowi wartości dodanej (leczenie neoadjuwantowe) lub nie przedstawiono danych pozwalających na ocenę dodatkowej korzyści z terapii (zaawansowany rak piersi).
Zlecenie MZ nr 142/2021 (AOTMiT BIP ZLC 142/2021)			
Stanowisko Rady Przejrzystości	29 listopada 2021 r. (SRP 134/2021)	Pozytywne z ograniczeniami	• Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem utrzymania kosztów leczenia nie wyższych niż suma kosztów obu substancji czynnych. • Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. • Główne argumenty decyzji: Wyniki badań <i>FeDeriCa</i> i <i>PHrancelCa</i> wskazują na podobną skuteczność kliniczną i porównywalne bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu/pertuzumabu do

Rodzaj dokumentu	Data wydania stanowiska/rekomendacji (źródło)	Kierunek stanowiska/rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
			podają podskórnych vs. trastuzumabu/pertuzumabu do podań dożylnych. Jednocześnie, podskórna forma leku wymaga krótszego czasu jego podania w porównaniu z formą dożylną. Ponadto, w badaniach ankietowych większość pacjentek wskazywała jako preferowaną formę podskórna. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wprowadzenie do refundacji leku Phesgo [...]. Należy, jednak zauważyć, że objęcie refundacją leku Phesgo może w przyszłości doprowadzić do niewykorzystania potencjału związanego z obniżeniem ceny pertuzumabu z powodu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej leku Perjeta oraz wprowadzenia do refundacji odpowiedników tego leku.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT	3 grudnia 2021 r. (RP 134/2021)	Pozytywna z ograniczeniami	• Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)” w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem obniżenia ceny. • Analizę kliniczną oparto na dwóch badaniach klinicznych z randomizacją <i>FeDeriCa</i> i <i>PHranceSCa</i>. W badaniu [FeDeriCa] nie wykazano różnic w zakresie częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym oraz częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantowe. Badania farmakokinetyczne wykazały, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu po podaniu podskórnym były nie mniejsze, niż w przypadku podania dożylnego. • Wyniki badania <i>PHranceSCa</i> w odniesieniu do oceny wpływu leczenia na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL), wskazują, że notowane średnie zmiany były minimalne i porównywalne pomiędzy porównywanymi interwencjami. Ocena wpływu drogi podania terapii neoadjuwantowej na jakość życia pacjentek wykazała, że spośród pięciu domen kwestionariusza, w 4 domenach (zadowolenia z leczenia, wpływu na funkcjonowanie psychiczne, wpływu na aktywności życia codziennego, komfortu leczenia) średnie wyniki po okresie leczenia terapią podskórną były wyższe niż po okresie leczenia terapią dożylną. • Zgodnie z wynikami badania [<i>PHranceSCa</i>] większość pacjentek (85%) wskazała postać podskórną jako preferowaną. Postać dożylną jako preferowaną wskazało 13% pacjentek. Dodatkowo zdecydowana większość pacjentek (86,9%) po ukończeniu fazy <i>cross-over</i> wybrała do kontynuacji terapii adjuwantowej anty-HER2 postać podskórną. Postać dożylną wybrało 13,1% pacjentek. • Wśród głównych ograniczeń analizy wymienić można brak badań pierwotnych, które w pełni odpowiadałyby ocenianej populacji (nie odnaleziono badań, w których stosowano ocenianą interwencję u chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi), a także w pełni założonemu komparatorowi (nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano ocenianą interwencję z terapią realizowaną pertuzumabem podawanym dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym podskórnym). Dodatkowo, w zakresie oceny skuteczności terapii lekiem Phesgo w porównaniu z terapią PERT IV+TRAS IV dostępne są jedynie wyniki dotyczące całkowitej odpowiedzi patologicznej i odpowiedzi klinicznej z okresu leczenia neoadjuwantowego. Należy też podkreślić, że uwzględnione w AKL badania RCT zostały przeprowadzone bez zaślepienia.

Rodzaj dokumentu	Data wydania stanowiska/rekomendacji (źródło)	Kierunek stanowiska/rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
			Warto zwrócić uwagę, że objęcie refundacją leku Phesgo może w przyszłości doprowadzić do niewykorzystania potencjału związanego z obniżeniem ceny pertuzumabu z powodu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej leku Perjeta w 2024 r. oraz wprowadzenia do refundacji odpowiedników tego leku. Ze względu na przedstawione wątpliwości co do rzeczywistych kosztów oszacowań uzasadnione jest dążenie do obniżenia ceny leku.

[...] fragmenty niejawne

W wyniku pierwszej oceny, w 2021 roku, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT, uznali za zasadne objęcie produktu leczniczego Phesgo® refundacją we wnioskowanych wskazaniach, pod warunkami związanymi z obniżeniem kosztów lub ceny wnioskowanej terapii (*SRP 134/2021, RP 134/2021*). W kolejnej ocenie, w 2023 roku, Rada Przejrzystości podtrzymała warunkowo pozytywne stanowisko (warunek związany z kosztami; *SRP 97/2023*), natomiast Prezes AOTMiT, pomimo przedstawienia tych samych dowodów naukowych, wydał rekomendację negatywną (*RP 98/2023*).

W ostatnim Stanowisku Rada Przejrzystości odnotowała w podanej argumentacji, że skuteczność wnioskowanej terapii została potwierdzona badaniami naukowymi, podskórna forma leku wymaga krótszego czasu jego podawania w porównaniu z podaniem dożylnym, a przeprowadzone badanie ankietowe pacjentek znacząco wskazywało na preferowanie formy podskórnej. Jednocześnie wyrażono uwagę, jakoby objęcie refundacją leku Phesgo® mogło „w przyszłości doprowadzić do niewykorzystania potencjału związanego z obniżeniem ceny pertuzumabu z powodu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej leku Perjeta oraz wprowadzenia do refundacji odpowiedników tego leku” (*SRP 97/2023*). W związku ze wspomnianą uwagą, która mogła mieć wpływ również na wydaną następnie rekomendację Prezesa AOTMiT, należy zauważyć, że nie są obecnie dostępne informacje pozwalające określić czas, w którym produkty biopodobne pertuzumabu (do wlewów dożylnych) zostaną dopuszczone do obrotu w Unii Europejskiej, a następnie objęte refundacją w Polsce. Na podstawie informacji udostępnianych przez chińską firmę Henlius (Shanghai Henlius Biotech, Inc.), opracowującą kandydata na produkt biopodobny do pertuzumabu (oznaczany obecnie symbolem HLX11) wiadomo, że w grudniu 2024 roku został skutecznie złożony wniosek o dopuszczenie wspomnianego produktu biopodobnego w Chinach (*Henlius 2024*), a w lutym 2025 roku – w USA (*Henlius 2025*). Nie odnaleziono także informacji o planach wejścia na rynek w USA lub UE innych produktów biopodobnych do pertuzumabu. Nie podano jeszcze jakichkolwiek informacji, które pozwoliłyby na precyzyjne określenie czasu, w którym wniosek o dopuszczenie

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

HLX11 (lub innego produktu biopodobnego do pertuzumabu) zostanie złożony w EMA, a następnie dopuszczony do obrotu w UE. Biorąc pod uwagę, że wniosek taki nie został jeszcze zaanonsowany, nie należy spodziewać się wejścia biopodobnego pertuzumabu na rynek UE w ciągu najbliższych dwóch-trzech lat. Opublikowane analizy przewidują wejście biopodobnego pertuzumabu w 2028 roku do obrotu w USA (Yadav 2025). Niemniej, z uwagi na wyrażone w Stanowisku Rady Przejrzystości obawy dotyczące wpływu refundacji leku Phesgo® na przyszłe oszczędności płatnika publicznego związane z pojawieniem się produktów biopodobnych do pertuzumabu, w analizie wpływu na budżet załączonej do aktualnego wniosku o refundację leku Phesgo®, uwzględniono założenie refundacji wspomnianych produktów biopodobnych w Polsce już od początku 2028 roku.

Wydana w 2023 r. negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT została uzasadniona m.in. zaspokojeniem potrzeby zdrowotnej we wnioskowanych wskazaniach (RP 98/2023). Istotnie, dostępna terapia skojarzona odrębnymi preparatami pertuzumabu i trastuzumabu zaspokaja podstawową potrzebę dostępności skutecznej i bezpiecznej terapii pacjentek cierpiących na HER2-dodatniego raka piersi. Należy jednak zauważyć, że nie wyczerpuje to zakresu istniejących potrzeb, na które składają się również dbałość o dobrostan pacjentek, w tym konieczności minimalizacji dyskomfortu i ryzyka powikłań związanych z leczeniem, jak również umożliwienie łączenia terapii z pracą zawodową i obowiązkami opiekuńczymi. Wnioskowana, innowacyjna postać FDC terapii anty-HER2 pertuzumabem z trastuzumabem odpowiada również na niezaspokojone potrzeby systemowe w obszarze leczenia onkologicznego – szczegółową analizę niezaspokojonych potrzeb zawarto w rozdz. 2.9. Kolejnym argumentem przeciwko refundacji wnioskowanego produktu leczniczego są, wg Prezesa AOTMiT, ograniczenia związane z brakiem badań przeprowadzonych w populacji z zaawansowanym rakiem piersi oraz względem skojarzonego leczenia pertuzumabem IV z trastuzumabem SC. Wspomniane ograniczenie dostępnych danych wynika ze specyfiki problemu decyzyjnego, jaką jest ocena nowej postaci/drogi podania już znanej, długotrwale stosowanej terapii. W takim przypadku kluczowe i wystarczające jest wykazanie, że podanie leków w nowej postaci nie pogarsza ekspozycji na zastosowane substancje czynne – co w przypadku ocenianej interwencji wykazano w sposób wiarygodny w próbie chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Wnioski z tej oceny mogą być ekstrapolowane na pozostałe wskazania, w których zarejestrowana i stosowana jest terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem, z zastosowaniem standardowych (jednoskładnikowych) postaci tych leków; dotyczy to również trastuzumabu SC jako składowej komparatora (ponieważ postać SC została uprzednio zarejestrowana jako równoważna klinicznie do trastuzumabu IV). Ponadto, aktualnie dostępne są już badania obserwacyjne, w których produkt leczniczy Phesgo® porów-

nano, pod względem oczekiwanych korzyści systemowych, do leczenia osobnymi preparatami pertuzumabu i trastuzumabu, w szerokiej populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi, obejmującej zarówno pacjentki z rozpoznaniem wczesnego, jak i przerzutowego raka piersi – wspomniane badania zostały włączone do aktualnej analizy klinicznej. Z kolei przytoczona w argumentacji Prezesa AOTMiT rekomendacja G-BA (patrz rozdz. 6.2) była pochodną wcześniejszej oceny tej agencji w odniesieniu do finansowania terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem realizowanej przy użyciu odrębnych preparatów. Ocena ta nie odnosiła się do korzyści wynikających ze zmiany drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem na preparat dwuskładnikowy do podania podskórnego lecz do zasadności dodania pertuzumabu do trastuzumabu (względem stosowania trastuzumabu jako wyłącznego leczenia anty-HER2 – zgodnie z aktualnymi na czas wydania rekomendacji warunkami refundacji terapii anty-HER2 w Niemczech). W związku z tym rekomendacja ta nie ma przełożenia na warunki polskie, w których pertuzumab jest refundowany i stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu neoadiuwantowym, jak i w terapii zaawansowanego raka piersi.

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)* i *Cancer Treatments Advisory Committee (CTAC)* – Nowa Zelandia,

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

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* – Szkocja.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.02.2024 r.

Rekomendacje dotyczące produktu leczniczego Phesgo® wydano dotychczas w Nowej Zelandii (*PTAC 2022a, PTAC 2022b, CTAC 2023*), 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 2021*).

Zestawienie najważniejszych informacji dotyczących wydanych rekomendacji, jak również wstrzymanej oceny NICE, przedstawiono w tabeli. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji zamieszczono pod tabelą.

Tabela 16. Przegląd rekomendacji zagranicznych agencji HTA dla produktu leczniczego Phesgo® w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi – leczenie neoadiuwantowe lub leczenie I linii choroby zaawansowanej.

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie†	Kierunek rekomendacji†	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji†
PTAC/CTAC (Nowa Zelandia)	17.11.2022 (PTAC 2022a, PTAC 2022b); 12.10.2023 (CTAC 2023)	leczenie neoadiuwantowe chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo-zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego (z guzem >2 cm lub zajętych węzłami chłonnymi) [tj. z wysokim ryzykiem wznowy], w skojarzeniu z chemioterapią, jako część pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi	PTAC: rekomendacja odroczone (ang. <i>deferred</i>) CTAC: pozytywna, ze średnim priorytetem (ang. <i>medium priority</i>)	PTAC: Odroczenie rekomendacji PTAC było spowodowane nadchodzącą oceną komitetu CTAC, uwzględniającą dodatkowe dane dotyczące stosowania ocenianej terapii jako neoadiuwantu. Potrzeby kliniczne chorych na raka piersi w Nowej Zelandii uznano za duże (ang. <i>high</i>). Odnotowano, że ocena wnioskowanej terapii w eBC powinna odnosić się przede wszystkim do dodania pertuzumabu do obecnie refundowanego leczenia trastuzumabem (z uwagi na brak refundacji pertuzumabu w Nowej Zelandii w tym wskazaniu; w okresie prezentowanych obrad pertuzumab był refundowany wyłącznie w leczeniu raka przerzutowego/nieresekcyjnego). Wzięto pod uwagę wyniki badania III fazy FeDeriCa i badania II fazy PHranceSCa (w których porównywano Phesgo z leczeniem osobnymi preparatami pertuzumabu i trastuzumabu do podań dożylnych). Wg PTAC dowody naukowe „nie-gorszości” (ang. <i>non-inferiority</i>) z badania FeDeriCa były najbardziej odpowiednie do rozstrzygnięcia problemu decyzyjnego, przy czym zastosowany schemat badawczy nie uznano za odpowiednio rygorystyczny. Wg PTAC istnieje niepewność co do utrzymania „nie-gorszości” w rzeczywistych warunkach klinicznych, jednocześnie uznając <i>non-inferiority</i> wg definicji i punktów końcowych ocenionych w badaniu FeDeriCa za dowiedzioną. Biorąc pod uwagę wskazane niejasności dotyczące korzyści ze stosowania połączenia pertuzumab/trastuzumab SC do podań podskórnych względem trastuzumabu IV w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi za zasadne uznano odroczenie rekomendacji do nadchodzącej oceny CTAC, uwzględniającej dodatkowe dane nadesłane przez wnioskodawcę. Potencjalne oszczędności związane ze zmianą drogi podania oceniono jako niewielkie, niemniej korzyścią może być ułatwienie dostępu do leczenia chorym zamieszkującym odległe i wiejskie miejscowości, z uwagi na możliwość stosowania formy do podań podskórnych w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. CTAC: Zarekomendowano umieszczenie pertuzumabu/trastuzumabu do podań podskórnych w wykazie leków refundowanych, ze średnim priorytetem (ang. <i>medium priority</i>). Pod uwagę wzięto: • wcześniejszą rekomendację PTAC, aby w ocenie CTAC uwzględniono dodatkowe dane dotyczące leczenia neoadiuwantowego z udziałem pertuzumabu (badania FeDeriCa i PHranceSCa, badania oceniające pertuzumab/trastuzumab SC oraz badania dla terapii pertuzumab IV + trastuzumab IV w leczeniu wczesnego raka piersi oraz metaanalizę oceniającą ryzyko anafilaksji po zastosowaniu postaci SC lub IV); • istnienie danych wskazujących na nie gorszą skuteczność postaci pertuzumabu/trastuzumabu do podań podskórnych, w porównaniu ze stosowaniem formulacji dożylnych; • potencjalne korzyści zorientowane na pacjentach związane z podaniem podskórnym, w tym zmniejszenie czasu przyjmowania leczenia (uznano, że udostępnienie postaci do podań podskórnych może zmniejszyć ograniczenia w dostępie do leczenia, na które napotykają chore zamieszkujące okolice wiejskie, takie jak czas podróży do ośrodka, czas zwolnienia z pracy i transport; potrzeby kliniczne chorych na raka piersi w Nowej Zelandii uznano za duże). W ocenie dostępnych danych naukowych odnotowano, że badanie FeDeriCa nie było projektowane, pod względem mocy statystycznej, do oceny równoważności skuteczności klinicznej postaci SC względem IV (komitet uznał, że nie może potwierdzić wiarygodności statystycznej informacji zawartych w badaniu); wyższe odsetki bólu związanego z podaniem

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie†	Kierunek rekomendacji†	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji†
				i reakcji związanych z podaniem w przypadku postaci SC względem IV oraz brak mocy statystycznej badania FeDeRiCa do porównania częstości reakcji układowych; bardzo silną preferencję postaci SC vs IV u ok. 2/3 respondentek w badaniu PHranceSCa (głównie ze względu na redukcję czasu spędzanego w ośrodku i komfort w trakcie podania); brak sygnałów zwiększonego ryzyka anafilaksji/nadwrażliwości w przypadku podań SC w porównaniu z podaniami IV (metaanaliza <i>Swain 2023</i>); ryzyko odmiennych odpowiedzi na leczenie pomiędzy bioterapeutykami podawanymi SC, w porównaniu z postaciami IV, z uwagi na różnice w farmakokinetyce i sposobie podania. Ostatecznie uznano, że dostępne dane naukowe nie wskazują, aby ryzyka związane ze stosowaniem pertuzumabu/trastuzumabu SC przewyższały, bądź różniły się od związanych ze stosowaniem pertuzumabu i trastuzumabu IV w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi, a w przypadku chorych nieotrzymujących żadnego innego leczenia IV chora może odnieść korzyść w postaci uniknięcia konieczności założenia centralnego dostępu żylnego. W ocenie przydatności (ang. <i>suitability</i>) stwierdzono, że potencjalne korzyści z postaci SC leków biologicznych obejmują zmniejszenie zużycia zasobów systemu opieki zdrowotnej w porównaniu ze stosowaniem postaci IV oraz poprawę doświadczeń osób otrzymujących leczenie z uwagi na zmniejszenie czasu poświęcanego na otrzymywanie leczenia i zwiększenie dostępności leczenia (w szczególności w przypadku udostępnienia postaci SC w opiece zdrowotnej na terenach wiejskich). W ocenie kosztów i oszczędności odnotowano krótszą medianę czasu podania pertuzumabu/trastuzumabu SC w porównaniu z leczeniem IV w badaniu PHranceSCa (7,0–8,0 minut vs 60,0–150,0 minut) oraz możliwość uwolnienia zasobów ośrodków opieki zdrowotnej, które mogą zostać wykorzystane także w leczeniu innych nowotworów, jakkolwiek zakres tych korzyści jest trudny do oszacowania. Zauważono ponadto, że stopień, do jakiego postać SC zastąpi preparaty IV w leczeniu wczesnego raka piersi będzie prawdopodobnie zależał od podejścia poszczególnych ośrodków i może być inny, niż w leczeniu raka przerzutowego.
		leczenie HER2-dodatniego raka piersi, przerzutowego lub nieresekcyjnej wznowy miejscowej, w skojarzeniu z docetakselem, u chorych, które nie otrzymywały jeszcze leczenia anty-HER2 ani chemioterapii w leczeniu raka przerzutowego	PTAC: pozytywna warunkowo CTAC: pozytywna, z wysokim priorytetem (ang. <i>high priority</i>)	PTAC: Komitet zarekomendował refundację pertuzumabu/trastuzumabu SC w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi, przerzutowego lub nieresekcyjnej wznowy miejscowej, w skojarzeniu z docetakselem, u chorych, które nie otrzymywały jeszcze leczenia anty-HER2 ani chemioterapii w leczeniu raka przerzutowego, pod warunkiem neutralności kosztowej względem łącznych kosztów stosowania jednoskładnikowych preparatów IV. Szczegółowe, rekomendowane warunki włączenia do refundacji: osoba z przerzutowym rakiem piersi z ekspresją HER-2 IHC 3+ lub ISH+ (FISH lub inna aktualna technologia); brak wcześniejszej chemioterapii lub brak wcześniejszego leczenia w stadium przerzutowym, przy zachowaniu okresu bez leczenia ≥12 miesięcy pomiędzy wcześniejszym leczeniem neoadiuwantowym lub adiuwantowym a rozpoznaniem choroby przerzutowej; dobry stan sprawności (ECOG 0-1); leczenie pertuzumabem/trastuzumabem SC będzie prowadzone do progresji choroby. Pod uwagę wzięto dowody „nie-gorszości” (ang. <i>non-inferiority</i>) postaci SC w porównaniu z aktualnym standardem (schemat leczenia preparatami IV), odpowiednie do rozpatrywanego problemu decyzyjnego (tj. leczenia chorych z przerzutowym rakiem piersi). Potrzeby kliniczne chorych na raka piersi w Nowej Zelandii uznano za duże (ang. <i>high</i>). Odnotowano, że ocena wnioskowanej terapii w mBC powinna odnosić się przede wszystkim do porównania formulacji/drogi podania SC vs IV, ponieważ zarówno pertuzumab, jak i trastuzumab są w tym wskazaniu refundowane w Nowej Zelandii w postaciach do podań IV. Wzięto pod uwagę wyniki badania III fazy FeDeRiCa

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie†	Kierunek rekomendacji†	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji†
				i badania II fazy PHranceSCa (w których porównywano Phesgo z leczeniem osobnymi preparatami pertuzumabu i trastuzumabu do podań dożylnych). Komitet uznał, że istnieją dowody naukowe skuteczności klinicznej leczenia pertuzumabem IV w skojarzeniu z trastuzumabem IV, i że na podstawie istniejących danych można spodziewać się „nie-gorszości” (ang. <i>non-inferiority</i>) postaci SC i IV w leczeniu mBC. Ważąc dostępne dowody i niepewność ostatecznie uznano, że uzasadnione jest uznanie „nie-gorszości” postaci SC względem IV w leczeniu mBC. Potencjalne oszczędności związane ze zmianą drogi podania oceniono jako niewielkie, niemniej korzyścią może być ułatwienie dostępu do leczenia chorym zamieszkującym odległe i wiejskie miejscowości, z uwagi na możliwość stosowania formy do podań podskórnych w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Za zasadne uznano uzależnienie refundacji wnioskowanego leku od neutralności kosztowej względem łącznego kosztu oryginalnego pertuzumabu i generycznego pertuzumabu, jakkolwiek wskazano, że w przyszłości dojdzie do konkurencji wnioskowanego leku także z generycznym pertuzumabem (niemniej, jak zauważono, w momencie formułowania rekomendacji w Nowej Zelandii obowiązywał aktywny patent na pertuzumab IV). <u>CTAC</u>: Zarekomendowano umieszczenie pertuzumabu/trastuzumabu do podań podskórnych w wykazie leków refundowanych, z wysokim priorytetem (ang. <i>high priority</i>). Pod uwagę wzięto: - dowody „nie-gorszości” (ang. <i>non-inferiority</i>) pomiędzy postacią SC a obecnym standardem (IV), które uznano za odpowiednie w odniesieniu do populacji z mBC leczonej w Nowej Zelandii; - potencjalne korzyści związane z przydatnością (ang. <i>suitability</i>) postaci SC w porównaniu do leczenia IV, obejmujące zmniejszenie zużycia zasobów i poprawę doświadczeń osób przyjmujących leczenie, z uwagi na zmniejszenie czasu poświęcanego na leczenie oraz zwiększenie dostępności leczenia (w szczególności w sytuacji udostępnienia leczenia SC w obszarach wiejskich); m.in. uznano, że udostępnienie postaci do podań podskórnych może zmniejszyć ograniczenia w dostępie do leczenia, na które napotykają chore zamieszkujące okolice wiejskie, takie jak czas podróży do ośrodka, czas zwolnienia z pracy i transport; potrzeby kliniczne chorych na raka piersi w Nowej Zelandii uznano za duże; - potrzebę proaktywnej implementacji postaci SC, w postaci szkoleń i innego rodzaju wsparcia, niezbędnej do wdrożenia tego leczenia w lokalizacjach pozamiejskich, tj. podawania leku i monitorowania oraz leczenia działań niepożądanych. W ocenie dostępnych danych naukowych odnotowano, że nie są dostępne dane dotyczące równoważności farmakokinetycznej pertuzumabu/trastuzumabu SC względem postaci IV w populacji z mBC. W opinii komitetu w przypadku leczenia postacią SC istnieje teoretyczne ryzyko otrzymania zbyt niskiej dawki w cyklach 1-2 przez chore z guzem o dużej masie. Ponadto uznano, że nie ma sygnałów zwiększonego ryzyka anafilaksji/nadwrażliwości w przypadku podań SC w porównaniu z podaniami IV (na podst. metaanalizy <i>Swain 2023</i>) oraz wskazano na ryzyko odmiennych odpowiedzi na leczenie pomiędzy bioterapeutykami podawanymi SC, w porównaniu z postaciami IV, z uwagi na różnice w farmakokinetyce i sposobie podania. Ostatecznie uznano, że dostępne dane naukowe nie wskazują, aby ryzyka związane ze stosowaniem pertuzumabu/trastuzumabu SC przewyższały, bądź różniły się od związanych ze stosowaniem pertuzumabu i trastuzumabu IV w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi, a w przypadku chorych nieotrzymujących żadnego innego leczenia IV chora może odnieść korzyść w postaci uniknięcia konieczności założenia centralnego dostępu żylnego.

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie†	Kierunek rekomendacji†	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji†
				W ocenie kosztów i oszczędności odnotowano krótszą medianę czasu podania pertuzumabu/trastuzumabu SC w porównaniu z leczeniem IV w badaniu PHranceSCa (7,0-8,0 minut vs 60,0–150,0 minut) oraz możliwość uwolnienia zasobów ośrodków opieki zdrowotnej, które mogą zostać wykorzystane także w leczeniu innych nowotworów, jakkolwiek zakres tych korzyści jest trudny do oszacowania. Zauważono ponadto, że stopień, do jakiego postać SC zastąpi preparaty IV w leczeniu przerzutowego raka piersi będzie prawdopodobnie zależał od podejścia poszczególnych ośrodków i może być inny, niż w leczeniu raka wczesnego; w leczeniu mBC prawdopodobne jest całkowite zastąpienie postaci IV przez SC, niemniej u chorych z dużą masą guza może nadal być potrzebne leczenie IV w pierwszych 1-2 cyklach.
SMC (Szkocja)	04.06.2021 (SMC 2021)	<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; <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	Pozytywna z ograniczeniami	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. Ograniczenia uprzednio nałożone przez SMC na refundację pertuzumabu i trastuzumabu, do których odwołano się również w rekomendacji dotyczącej Phesgo[^]: • wczesny rak piersi - w leczeniu adiuwantowym refundacja 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	Pozytywna	• 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.

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie†	Kierunek rekomendacji†	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji†
		nieresekcyjnym HER2-dodatnim rakiem piersi, które nie otrzymywały wcześniej terapii anty-HER2 ani chemioterapii z powodu choroby przerzutowej		
		w leczeniu neoadiuwantowym dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi i wysokim ryzykiem wznowy	Negatywna	- 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 otrzymywały wcześniej leczenia anty-HER2 ani chemioterapii z powodu choroby przerzutowej	Negatywna Lek refundowany	W wyniku szybkiego przeglądu (nie rekomendowano pełnej oceny HTA) oraz z uwzględnieniem odpowiednich przepisów prawa NCPE nie rekomenduje refundacji po zaproponowanej cenie. W wyniku przeprowadzonych niejawnych negocjacji cenowych w grudniu 2022 r. lek został objęty refundacją we wskazaniach: 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 otrzymywały wcześniej leczenia anty-HER2 ani chemioterapii z powodu choroby przerzutowej
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	Wstępna ocena korzyści względem komparatora (IQWiG): 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

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 wskazanie†	Kierunek rekomendacji†	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji†
				NeoSphere – jednocześnie jednak zauważono, że jest to obserwacja prawdziwa jedynie wobec schematów stosowanych w badaniu NeoSphere (tj. dożylnych formułacji leków). <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 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 formułacjach 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 2021)	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 NHS England and Improvement.

† 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

W odniesieniu do finansowania produktu leczniczego Phesgo® w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy, pozytywną rekomendację sformułowały: nowozelandzki komitet CTAC (CTAC 2023, ze średnim priorytetem, po wcześniejszym odroczeniu rekomendacji przez PTAC [PTAC 2022a]) i szkocka agencja SMC (pod warunkiem stosowania w ramach uzgodnionego programu lub w/poniżej ustalonej ceny; SMC 2021). Komitet CTAC pozytywną rekomendację uzasadnił m.in. istnieniem danych klinicznych wskazujących na nie gorszą skuteczność postaci pertuzumabu/trastuzumabu do podań podskórnych, w porównaniu z formulacjami dożylnymi oraz możliwością uzyskania związanych z podaniem podskórnym korzyści „zorientowanych na pacjentach” – poprawę doświadczeń osób otrzymujących leczenie z uwagi na zmniejszenie czasu poświęcanego na otrzymywanie leczenia i zwiększenie dostępności leczenia (CTAC 2023). W dostępnej rekomendacji SMC nie zawarto uzasadnienia (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 nowozelandzkie komitety PTAC (pod warunkiem neutralności kosztowej względem łącznych kosztów stosowania jednoskładnikowych preparatów IV; PTAC 2022b) i CTAC (z wysokim priorytetem; CTAC 2023), 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). W ocenie PTAC na podstawie istniejących danych można spodziewać się „nie-gorszości” (ang. *non-inferiority*) postaci SC i IV w leczeniu mBC, jednak potencjalne oszczędności związane

ze zmianą drogi podania oceniono jako niewielkie, przy czym wskazano na możliwość ułatwienia dostępu do leczenia chorym zamieszkującym odległe i wiejskie miejscowości, z uwagi na możliwość stosowania formy do podań podskórnych w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (PTAC 2022b). Z kolei w rekomendacji CTAC w większym stopniu podkreślono potencjalne korzyści związane z przydatnością (ang. *suitability*) postaci SC w porównaniu do leczenia IV, obejmujące zmniejszenie zużycia zasobów i poprawę doświadczeń osób przyjmujących leczenie, z uwagi na zmniejszenie czasu poświęcanego na leczenie oraz zwiększenie dostępności leczenia (w szczególności w sytuacji udostępnienia leczenia SC w obszarach wiejskich). Uznano, że udostępnienie postaci do podań podskórnych może zmniejszyć ograniczenia w dostępie do leczenia, na które napotykają chore zamieszkujące okolice wiejskie, takie jak czas podróży do ośrodka, czas zwolnienia z pracy i transport (CTAC 2023). 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). Należy jednak zauważyć, że w wyniku przeprowadzonych niejawnych negocjacji cenowych w grudniu 2022 r. lek został objęty refundacją na terenie Irlandii we wskazaniach: 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 otrzymywały wcześniej leczenia anty-HER2 ani chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) 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 zastoso-

wania 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 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; z wyjątkiem pacjentek z przerzutowym/nieresekcyjnym rakiem piersi z oceną ECOG 2, u których refundowana jest obecnie terapia osobnymi produktami zawierającymi pertuzumab i trastuzumab, ale nie są ujęte we wniosku o refundację leku Phesgo®). 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 podań SC (patrz: Załącznik 10.3). Wymienione produkty lecznicze są objęte refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” (załącznik B.9.FM. do aktualnego wykazu leków refundowanych; *MZ 18/12/2024*) lub w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C 86a do aktualnego wykazu leków refundowanych; *MZ 18/12/2024*) i mogą być stosowane w ramach skojarzonej terapii pertuzumabem i trastuzumabem we wskazaniach wnioskowanych dla leku Phesgo®. W przyszłości refundacją mogą zostać objęte także produkty biopodobne do pertuzumabu, które jednak obecnie nie są jeszcze zarejestrowane do stosowania w UE (patrz: rozdz. 6.1).

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).

Terapię skojarzoną pertuzumabem i trastuzumabem, realizowaną przy użyciu preparatów jednoskładnikowych, scharakteryzowano w oparciu o informacje podane w charakterystykach produktów leczniczych w Załączniku 10.4. Szczegółowe dane dotyczące aktualnie refundowanych produktów leczniczych zawierających pertuzumab lub trastuzumab, z uwzględnieniem poziomu finansowania, zamieszczono w Załączniku 10.3.

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 formulacji 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 niegorszej (*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 (ostateczne) 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 2020b).

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 trójujemnego i HER2-dodatniego (Cardoso 2019, Korde 2021, EMA 2016, FDA 2020b).

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 perspektywy świadczeniodawcy: krótszy czas zajęcia stanowiska do podawania leków, zmniejszone obciążenie personelu ośrodka;
- z perspektywy społecznej: zmniejszenie utraty produktywności chorych i ich opiekunów w związku z krótszym czasem spędzanym w ośrodku.

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 – kontrolowanych i obserwacyjnych.

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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins 2024).

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 17. 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>)	Kobiety lub mężczyźni z rozpoznaniem inwazyjnego, HER2-dodatniego raka piersi: - wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi, z wysokim ryzykiem wznowy - zaawansowanego raka piersi, tj. raka uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania; wcześniej nieleczonego	- 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: • w skojarzeniu ze standardową chemioterapią neoadiuwantową [wczesny rak piersi]* • w skojarzeniu z docetakselem [zaawansowany rak piersi]	• leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych • dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL Phesgo
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Leczenie pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie odrębnych preparatów: • pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania dożylnego • pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania podskórnego w skojarzeniach z chemioterapią analogicznie do zdefiniowanych dla interwencji	• leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych • dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL Perjeta i/lub ChPL Herceptin
Punkty końcowe /Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	• Skuteczność kliniczna: ○ przeżycie całkowite / śmiertelność ○ przeżycie wolne od (lub czas do): ▪ wznowy lub wznowy inwazyjnej lub wznowy odległej [wczesny rak piersi] ▪ zdarzeń związanych z chorobą ▪ progresji ○ całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) [wczesny rak piersi] ○ odpowiedź kliniczna (co najmniej częściowa) ○ jakość życia • Profil farmakokinetyczny (ocena ekspozycji na substancje czynne) • Bezpieczeństwo: ○ zdarzenia niepożądane ○ immunogenność • Ocena drogi podania: korzyści pozakliniczne z perspektywy pacjentek, personelu medycznego, świadczeniodawcy lub społeczeństwa Wyniki wstępne (analizy śródkresowe) uwzględniano tylko w przypadku braku wyników analizy głównej danego badania.	Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności, bezpieczeństwa, profilu farmakokinetycznego ani oceny drogi podania). Nie uwzględniano wyników wstępnych, tj. analiz śródkresowych, jeżeli były dostępne wyniki analizy głównej z danego badania. Nie uwzględniano doniesień konferencyjnych poprzedzających artykuł pełnotekstowy, nie zawierających nowych/dodatkowych wyników w stosunku do publikacji pełnotekstowej.
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	• 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	• badania przedkliniczne (modele zwierzęce, <i>in vitro</i>, <i>in silico</i>) • opisy przypadków • analizy ekonomiczne • badania nieopublikowane (brak pełnotekstowego artykułu)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	oparte na rejestrach) [ocena efektywności praktycznej]	• opracowania wtórne**
	• badania kliniczne bez grupy kontrolnej [wyłącznie do poszerzonej oceny bezpieczeństwa]	

* 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), odpowiednio do obecnego zakresu refundacji terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem w leczeniu wczesnego raka piersi (MZ 18/12/2024); 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;

** 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 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 24/10/2023).

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

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 24/10/2023). 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 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) 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 kosztów 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 Klasyfikacja ICD-11 i ICD-11 nowotworu złośliwego piersi

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację raka piersi wg ICD-10 z podziałem ze względu na lokalizację guza.

Tabela 18. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (RSK 2025a).

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 19. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów piersi (RSK 2025b).

ICD-11	Rozpoznanie
2C60	Rak piersi, typ szczególny
2C61	Inwazyjny rak piersi
2C61.0	Inwazyjny rak przewodowy piersi
2C61.1	Inwazyjny rak zrazikowy piersi
2C61.2	Inwazyjny pleomorficzny rak zrazikowy piersi
2C61.3	Inwazyjny rak piersi o mieszanych cechach przewodowych i zrazikowych
2C61.4	Inwazyjny rak piersi, typ niemożliwy do zidentyfikowania
2C62	Zapalny rak piersi
2C63	Złośliwy guz liściasty piersi

ICD-11	Rozpoznanie
2C64	Lity brodawkowaty rak piersi z cechami naciekania
2C65	Zespół dziedzicznego raka piersi i jajnika
2C6Y	Inne określone nowotwory złośliwe piersi
2C6Z	Nowotwory złośliwe piersi, nieokreślone

10.2 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), ABC Global Alliance	
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
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

<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	
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	
<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>	
Typy rekomendacji (z ang. Types of Recommendations)	
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

American Society of Clinical Oncology (ASCO)	
	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	Istnieje duże przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na:
	▪ 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 Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.
Umiarkowana	Istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenia odzwierciedlają najlepszą praktykę. Rekomendacje oparte na:
	▪ 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 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

American Society of Clinical Oncology (ASCO)	
Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.	
Jakość dowodów naukowych (z ang. <i>Rating Strength of Evidence</i>)	
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 tematem.

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

Tabela 20. Leki refundowane w Polsce u chorych na raka piersi w ramach leczenia skojarzonego pertuzumabem i trastuzumabem – w ramach programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10: C50)” załącznik B.9.FM do Obwieszczenia MZ 18/12/2024.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Substancja czynna: <i>pertuzumabum</i>										
Perjeta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol.	05902768001006	1147.0, Pertuzumab	8874,00	9583,92	10158,96	10158,96	B.9.FM.	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	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Substancja czynna: <i>trastuzumabum</i>										
Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg/5 ml	1 fiol. po 5 ml	05902768001037	1082.0, Trastuzumabum	6412,50	6925,50	7341,03	2813,53	B.9.FM.	bezpłatny	0

Tabela 21. Leki refundowane w Polsce u chorych na raka piersi w ramach leczenia skojarzonego pertuzumabem i trastuzumabem – w ramach katalogu chemioterapii załącznik C Lekii, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym do Obwieszczenia MZ 18/12/2024.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Substancja czynna: <i>trastuzumabum</i>										
Herzuma, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.	05996537004107	1082.0, Trastuzumabum	671,00	724,68	768,16	768,16	<1>C.86a.†; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Herzuma, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol.	05996537005050	1082.0, Trastuzumabum	1878,80	2029,10	2150,85	2150,85	<1>C.86a.†; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiolka po 20 ml	08715131016982	1082.0, Trastuzumabum	839,70	906,88	961,29	961,29	<1>C.86a.†; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiolka po 50 ml	08715131016975	1082.0, Trastuzumabum	2351,16	2539,25	2691,61	2691,61	<1>C.86a.†; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku 15 ml	05901797710415	1082.0, Trastuzumabum	1157,00	1249,56	1324,53	961,29	<1>C.86a.†; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	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	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol. proszku	05901797710781	1082.0, Trastuzumabum	2515,46	2716,70	2879,70	2691,61	<1> C.86a.†; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku	05415062339176	1082.0, Trastuzumabum	780,00	842,40	892,94	892,94	<1> C.86a.†; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol. proszku	05415062346655	1082.0, Trastuzumabum	2610,00	2818,80	2987,93	2691,61	<1> C.86a.†; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Zercepac, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.	05055565766378	1082.0, Trastuzumabum	830,00	896,40	950,18	950,18	<1> C.86a.†; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Zercepac, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol.	05055565775943	1082.0, Trastuzumabum	2324,00	2509,92	2660,52	2660,52	<1> C.86a.†; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0

† C.86.a. TRASTUZUMABUM i.v.

1. W monoterapii albo 2. w skojarzeniu z: a) chemioterapią, lub b) hormonoterapią, lub c) pertuzumabem.

Dla wszystkich wskazań:

– potwierdzenie histologiczne inwazyjnego raka piersi,

– dodatni stan HER2 – ekspresja białka HER2 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu *HER2* w badaniu FISH,

– zaawansowanie w stopniu wczesnym ze wskazaniami do leczenia przedoperacyjnego lub pooperacyjnego albo zaawansowanie w stadium uogólnienia ze wskazaniami do leczenia paliatywnego zgodnymi z wytycznymi ChPL lub PTOK.

Leczenie przerzutowego raka piersi powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań ograniczających możliwość kontynuowania. Możliwe jest leczenie trastuzumabem i.v. po progresji w połączeniu z inną terapią przeciwnowotworową.

Leczenie okołoperacyjnego [sic!] raka piersi powinno być stosowane w horyzoncie maksymalnie 18 podań leku lub do 1 roku terapii lub niepożądanych działań ograniczających możliwość kontynuowania.

Kody ICD-10: C50.0, C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5, C50.6, C50.8, C50.9.

10.4 Opis komparatora

10.4.1 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 22. 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†	Roche Registration GmbH	• Roche Registration GmbH • Celltrion Healthcare Hungary Kft. (Herzuma) • Amgen Europe B.V. (Kanjinti) • Biosimilar Collaborations Ireland Ltd (Ogivri) • Samsung Bioepis NL B.V. (Ontruzant) • Pfizer Europe MA EEIG (Trazimera) • Accord Healthcare S.L.U. (Zercepac)	Roche Registration GmbH
Preparat, na podstawie którego 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	L01FD02	L01FD01	L01FD01
Mechanizm działania	Pertuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest dokładnie na- celowane na domenę zewnątrzkomórkową dimeryzacji biórczo z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2). Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się wy- korzystywanym 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
Wskazania do stosowania*	(subdomena II) białka receptora ludzkiego naskórkowego 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.	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.	podawanych jednocześnie leków w przypadku wstrzyknięć podskórnych. 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.
	Rak piersi we wczesnym stadium Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w: leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy;	Rak piersi Rak piersi z przerzutami Herceptin jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami: w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy che-	Rak piersi Rak piersi z przerzutami Herceptin jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami: w monoterapii w leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy che-

Pertuzumab	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy. Rak piersi z przerzutami Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i 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.	miotterapii 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. - w skojarzeniu z paklitakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracykliny są niewskazane. - w skojarzeniu z docetakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. - w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem. Wczesne stadium raka piersi Produkt Herceptin jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium: - po operacji, chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana). - po chemioterapii adjuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem. - 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.	miotterapii 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. - 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 docetakselem 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. Wczesne stadium raka piersi Produkt Herceptin jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium: - po operacji, chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana). - po chemioterapii adjuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem. - 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		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. <u>Rak żołądka z przerzutami</u> 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. 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.	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.
Dawkowanie i sposób podawania	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. 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 <i>in situ</i> (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-	Leczenie produktem Herceptin powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej i powinno być podawane wyłącznie przez personel medyczny. Przed rozpoczęciem leczenia obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2. 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	Stosowanie leku Herceptin powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej. Przed rozpoczęciem leczenia obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2. 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

Pertuzumab	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
interpretacji wyników znajduje się w ulotkach informacyjnych zwalidowanych testów, stosowanych do oznaczania HER2. <u>Dawkowanie</u> 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. 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: • 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. U pacjentów przyjmujących taksan, produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab należy podawać przed taksanem. 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.	i odwrotnie, w co 3-tygodniowym schemacie dawkowania (q3w), była oceniana w badaniu MO22982. W celu zapobieżenia pomyłkom medycznym ważne jest sprawdzenie etykiet na fiolkach aby upewnić się, że lekiem przygotowywanym i podawanym jest Herceptin (trastuzumab) a nie inny produkt leczniczy zawierający trastuzumab (np. trastuzumab emtanzyna lub trastuzumab de-rukstekan). <u>Dawkowanie</u> <u>Rak piersi z przerzutami</u> <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. <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. <i>Stosowanie w skojarzeniu z paklitaksem 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. <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). <u>Wczesne stadium raka piersi</u> <i>Schemat trzytygodniowy i tygodniowy</i> – W schemacie trzytygodniowym zalecana początkowa dawka nasycająca	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. W celu zapobieżenia pomyłkom medycznym ważne jest sprawdzenie etykiet na fiolkach aby upewnić się, że lekiem przygotowywanym i podawanym jest Herceptin (trastuzumab), a nie inny produkt leczniczy zawierający trastuzumab (np. trastuzumab emtanzyna lub trastuzumab de-rukstekan). <u>Dawkowanie</u> 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. 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. <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. <i>Zmniejszenie dawki</i> – W przeprowadzonych badaniach klinicznych nie zmniejszano 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

Pertuzumab	Trastuzumab do wlewu IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
W przypadku stosowania schematu opartego na karbo- platynie 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 wynosi 80 mg/m² pc. raz w tygodniu przez 12 tygodniowych cykli. U pacjentów otrzymujących schemat leczenia oparty na antracyklinach, produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab należy podawać po zakończeniu podawania całego schematu opartego na antracyklinach. <i>Rak piersi z przerzutami</i> Produkt leczniczy Perjeta należy podawać w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem. Leczenie produktem Perjeta i trastuzumabem można kontynuować do progresji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności, nawet, jeśli leczenie docetakselem zostało przerwane. <i>Rak piersi we wczesnym stadium</i> W leczeniu neoadjuwantowym produkt Perjeta powinien być podawany przez 3–6 cykli w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią jako część pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi. W leczeniu adjuwantowym produkt leczniczy Perjeta należy podawać w skojarzeniu z trastuzumabem łącznie przez jeden rok (do 18 cykli lub do nawrotu choroby, bądź do wystąpienia niepoddającej się leczeniu toksyczności, w zależności co wystąpi pierwsze) jako część pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi oraz niezależnie od czasu leczenia chirurgicznego. Leczenie powinno obejmować standardową chemioterapię opartą na antracyklinach i (lub) taksanach. Podawanie produktu Perjeta i trastuzumabu należy rozpocząć w 1. dniu pierwszego cyklu zawierającego taksan i kontynuować nawet po zakończeniu chemioterapii. <i>Opóźnienie podania lub pominięcie dawki</i> Zalecenia dotyczące opóźnienia podania lub pominięcia dawki, patrz Tabela poniżej.	produktu Herceptin wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca produktu Herceptin powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po podaniu dawki nasycającej. W schemacie tygodniowym (początkowa dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg masy ciała, a następnie 2 mg/kg masy ciała co tydzień) w skojarzeniu z paklitakselem po chemioterapii z użyciem dokсорubicyny i cyklofosfamid. <i>Rak żołądka z przerzutami</i> <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 dawce nasycającej. <i>Rak piersi i rak żołądka</i> <i>Czas trwania leczenia</i> – Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami lub rakiem żołądka z przerzutami powinni być leczeni produktem Herceptin do progresji choroby. Pacjenci z wczesnym rakiem piersi powinni być leczeni 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. <i>Zmniejszenie dawki</i> – W przeprowadzonych badaniach klinicznych nie zmniejszano dawki produktu Herceptin. Pacjenci mogli kontynuować leczenie w czasie trwania odwracalnej, wywołanej chemioterapią, mielosupresji, powinni być jednakże, w tym czasie, uważnie obserwowani pod kątem występowania powikłań neutropenii. W celu uzyskania informacji dotyczącej redukcji dawek lub opóźnienia 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 poniżej 50%, należy wstrzymać leczenie i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli wartość LVEF nie uległa poprawie lub doszło do jej dalszego zmniejszenia lub jeśli rozwinie się objawowa zastoinowa niewydolność	aromatazy, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). W przypadku zmniejszenia wartości 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 przerwanie podawania leku Herceptin, chyba że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa, a następnie poddani obserwacji. <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 tygodnie. <i>Szczególne grupy pacjentów</i> – Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki ukierunkowanych na stosowanie leku u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z niewydolnością nerek czy wątroby. W populacyjnych analizach farmakokinetyki leku nie stwierdzono, że wiek lub niewydolność nerek wpływają na dystrybucję trastuzumabu. <i>Dzieci i młodzież</i> – Stosowanie produktu Herceptin u dzieci i młodzieży nie jest wskazane. <i>Sposób podawania</i> 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 przynajmniej 2,5 cm. Nie należy podawać zastrzyku w miejscu, w którym skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, bole-

Pertuzumab		Trastuzumab do wlewów IV		Trastuzumab do wstrzyknięć SC
Czas między dwoma kolejnymi wlewami	Perjeta	Trastuzumab		
		dożylnie	podskórnie	
<6 tygodni	Dawkę 420 mg pertuzumabu 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.	serca (CHF ang. <i>congestive heart failure</i>), zdecydowanie zaleca się przerwanie stosowania produktu Herceptin, chyba że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa i następnie poddani obserwacji. <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. <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. <i>Dzieci i młodzież</i> – Stosowanie produktu leczniczego Herceptin u dzieci i młodzieży nie jest właściwe. <u>Sposób podawania</u> 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 roz-
≥6 tygodni	Należy ponownie podać dawkę nasycającą 840 mg pertuzumabu 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		

Pertuzumab				Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
				mg/kg mc. do- żylnie co 3 ty- godnie.	
<i>Zmiana dawki</i>					
Nie zaleca się zmniejszania dawek produktu leczniczego Perjeta lub trastuzumabu. Szczegółowe informacje dotyczące trastuzumabu, patrz ChPL.					poczęcia kolejnych wlewów, pod kątem wystąpienia objawów takich jak: gorączka, dreszcze lub innych objawów związanych z wlewem dożylnym. Przerwanie lub spowolnienie wlewu może pomóc w kontrolowaniu tych objawów. Wlew może być wznowiony po zmniejszeniu nasilenia objawów.
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.					Jeżeli początkowa dawka nasycająca była dobrze tolerowana, dawki kolejne mogą być podawane w 30-minutowym wlewie.
W przypadku przerwania terapii trastuzumabem należy przerwać stosowanie produktu Perjeta.					
<i>Zaburzenie czynności lewej komory</i>					
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.					
<u>Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami</u>					
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:					
• spadku LVEF do poziomu poniżej 40%; • gdy wartość LVEF na poziomie 40-45% związana jest ze spadkiem o $\geq 10\%$ poniżej wartości sprzed leczenia.					
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.					

Pertuzumab	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
<u>Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium</u> 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: • spadku LVEF do poziomu poniżej 50% związanego ze spadkiem o ≥ 10 punktów procentowych poniżej wartości sprzed leczenia. 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. <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. <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. <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. <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. <u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy Perjeta podaje się w wlewie dożylnym. Produkt nie powinien być podawany we wstrzyknięciu		

	Pertuzumab	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
Przeciwwskazania	dożylnym lub w bolusie. W przypadku dawki początkowej zalecany czas wlewu wynosi 60 minut. Jeśli pierwszy wlew był dobrze tolerowany, kolejne mogą być podawane przez 30 minut do 60 minut. <i>Reakcje na wlew</i> – Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja na wlew, można spowolnić tempo wlewu produktu Perjeta lub przerwać podawanie. Wlew można wznowić po ustąpieniu objawów. Ustąpienie objawów może przyspieszyć leczenie polegające na podaniu tlenu, agonistów receptorów beta, leków antyhistaminowych, szybkim podaniu płynów oraz leków przeciwgorączkowych. <i>Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja</i> – Wlew należy natychmiast i na stałe przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja stopnia 4. wg. NCI-CTCAE (anafilaksja), skurcz oskrzeli lub zespół ostrej niewydolności oddechowej. Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.	• Nadwrażliwość na trastuzumab, białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą. • Ciężka duszność spoczynkowa z powodu powikłań związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową lub wymagająca tlenoterapii.	• 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	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 neutropeniczej i biegunki.	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; reakcji związanych z wlewem (IRRs) i nadwrażliwości oraz objawów ze strony układu oddechowego.	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; reakcji związanych z podaniem leku; objawów ze strony układu oddechowego; zawartości sodu.

† informacje dotyczące podmiotów odpowiedzialnych dla produktów leczniczych zawierających trastuzumab do wlewów IV podano dla produktu oryginalnego (obecnie brak refundacji) oraz dla produktów generycznych objętych refundacją, za Rejestrem Produktów Leczniczych prowadzonym przez Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia (<https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>), stan na dzień 03.03.2025 r.

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

10.4.2 Obecny sposób finansowania komparatora

Wszystkie produkty lecznicze stosowane w ramach terapii pertuzumabem z trastuzumabem, objęte obecnie refundacją (patrz: Załącznik 10.3), 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.FM. do aktualnego wykazu leków refundowanych; *MZ 18/12/2024*) lub w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.86.a do aktualnego wykazu leków refundowanych; *MZ 18/12/2024*).

10.5 Wnioskowane zmiany w programie lekowym

Tabela 23. Program lekowy B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”, uwzględniający wnioskowane zmiany w związku z włączeniem do programu produktu leczniczego Phesgo® [zaznaczone niebieską czcionką **bold**].

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie finansuje się leczenie przedoperacyjne lub pooperacyjne anti-HER2 oraz do 4 linii leczenia anti-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-dodatniego raka piersi substancjami: 1) trastuzumab; 2) pertuzumab; 3) trastuzumab emtanzyna; 4) tukatynib; 5) trastuzumab derukstekan. W leczeniu przedoperacyjnym stosowany jest: trastuzumab lub trastuzumab z pertuzumabem (podawane niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego). W leczeniu uzupełniającym stosowany jest: trastuzumab oraz trastuzumab emtanzyna. W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem trastuzumabu emtanzyny. W leczeniu anti-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.1.1.-2.1.6.:	1. Leczenie wczesnego raka piersi 1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 4 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 2 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka trastuzumabu podskórnego: 600 mg (w każdym cyklu). Dawka nasycająca pertuzumabu: 840mg (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420mg (kolejne cykle leczenia). Każdy cykl leczenia obejmuje 21 dni niezależnie od rytmu stosowania trastuzumabu. Dawka nasycająca produktu leczniczego złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego: 1200 mg - pertuzumab / 600 mg - trastuzumab (pierwszy cykl leczenia) Dawka podtrzymująca produktu leczniczego złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania	1. Leczenie wczesnego raka piersi 1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi 1.1.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) potwierdzające nadekspresję receptora HER2 i ocena stopnia ekspresji receptorów ER i PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) morfologia krwi z rozmazem, c) stężenie kreatyniny, d) aktywność ALAT, e) aktywność AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej, h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej, i) scyntygrafia kości (w zależności od oceny klinicznej), j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie TK lub MR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem, k) EKG, l) badanie ECHO,

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) pertuzumab łącznie z trastuzumabem (podawane niezależnie lub podskórno: 600 mg - pertuzumab / 600 mg - trastuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i docetakselem w pierwszej linii leczenia, a jeśli wcześniej była stosowana terapia przedoperacyjna trastuzumabem +/- pertuzumabem lub uzupełniająca trastuzumabem, czas od jej zakończenia do nawrotu musi wynosić powyżej 12 miesięcy; 2) trastuzumab łącznie z chemioterapią, hormonoterapią lub samodzielnie w pierwszej linii leczenia chorych, które nie otrzymywały trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym lub uzupełniającym; trastuzumab może być także stosowany w drugiej lub kolejnych liniach leczenia paliatywnego, jeśli chora wcześniej nie otrzymywała terapii anty-HER2; 3) trastuzumab emtanzyna w drugiej lub trzeciej linii leczenia, a w pierwszej tylko, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca trastuzumabem i czas od jej zakończenia do nawrotu wynosi nie więcej niż 12 miesięcy lub nawrót wystąpił w jej trakcie; 4) tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w trzeciej lub czwartej linii leczenia, a w drugiej tylko w przypadku, gdy w pierwszej linii stosowano trastuzumab +/- pertuzumab albo trastuzumab emtanzyna oraz występują przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; podanie tukatynibu wymaga zastosowania wcześniej co najmniej jednej linii paliatywnej terapii anty-HER2; 5) trastuzumab derukstekan w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii leczenia stosowanej z powodu nieoperacyjnego lub zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi po zastosowaniu co najmniej jednej linii terapii anty-HER2. W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-ujemnego raka piersi substancjami:	Dawka trastuzumabu emtanzyny: 3,6 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie). Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. W programie lekowym trastuzumab podaje się: 1) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami; 2) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitaksem lub docetakselem; 3) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny; 4) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem paklitakselu w monoterapii; 5) w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej; 6) w skojarzeniu z pertuzumabem (leki podawane niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej. Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa:	m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i ze wskazań klinicznych. 1.1.2. Monitorowanie leczenia 1) badania wykonywane nie rzadziej niż: a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii i trastuzumabu emtanzyny, b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii: – morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu), stężenie kreatyniny, – aktywność ALAT, – aktywność AspAT, – stężenie bilirubiny; 2) badania wykonywane co 3 miesiące: a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamienne tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem); Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie. 3) badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki):

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) palbocyklibem; 2) rybocyklibem; 3) abemacyklibem; 4) alpelisybem; 5) talazoparybem; 6) olaparybem. W leczeniu uzupełniającym luminalnego HER2-ujemnego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi stosowany jest:	a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie (w tym w schemacie określonym w pkt 4), albo b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.	a) EKG, b) ECHO.
1) olaparyb w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z germinalnymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. W leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.2.1.-2.2.4.:	Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznowić jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym. W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem po przerwie trwającej dłużej niż 60 dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy spowodowane zostały wystąpieniem działań niepożądanych lub progresją choroby.	1.2. Leczenie wczesnego, HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach BRCA 1.2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) potwierdzenie obecności mutacji germinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) potwierdzenie braku ekspresji receptora HER2 i określenie stanu steroidowych receptorów hormonalnych, c) morfologia krwi z rozmazem, d) stężenie kreatyniny, e) stężenie bilirubiny, f) aktywność ALAT, g) aktywność AspAT, h) USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), i) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), j) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), k) inne badania w razie wskazań klinicznych.
1) inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w pierwszej lub drugiej linii leczenia; 2) inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej linii leczenia oraz (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w drugiej linii leczenia; 3) alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej lub drugiej linii leczenia- po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy; 4) talazoparyb albo olaparyb w monoterapii w drugiej lub trzeciej linii leczenia u chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6 w leczeniu paliatywnym (dopuszczalne jest	Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią to: a) od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, albo	1.2.2. Monitorowanie leczenia a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia w surowicy: – kreatyniny, – bilirubiny,

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
wcześniejsze stosowanie 1-2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołoperacyjnej z udziałem antracykliny i taksoidu i 1 linii chemioterapii paliatywnej). W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów PARP. W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) potrójnie ujemnego raka piersi substancjami: 1) pembrolizumabem; 2) talazoparybem; 3) olaparybem; 4) sacytuzumabem gowitekan. Ponadto, w programie finansuje się leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu. W leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi stosowane są zgodnie z numerami linii (jeden schemat paliatywnej chemioterapii stosowany poza programem lekowym stanowi także linię leczenia) określonymi w punktach 2.3.1.-2.3.3.: 1) pembrolizumab w leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 w skojarzeniu z paklitakselem albo z gemcytabiną i karboplatiną (pierwsza linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których stwierdzono brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego nieoperacyjnego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii z założeniem radykalnym zakończonej w okresie powyżej 6 miesięcy. Za-	b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. W przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu. Jeżeli pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem podawane są niezależnie w przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu. W przypadku terapii pertuzumabem i trastuzumabem w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, należy zakończyć leczenie po potwierdzeniu objawów niewydolności serca. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii pertuzumabem i trastuzumabem podawanych w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, które w ocenie lekarza prowadzącego są związane z pertuzumabem i wymagają przerwania terapii należy zakończyć terapię preparatem złożonym i kontynuować terapię trastuzumabem podawanym niezależnie. Po zabiegu operacyjnym stosuje się leczenie uzupełniające trastuzumabem łącznie leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe i całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań trastuzumabu (stosowanego co 3 tygodnie). Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem emtanzyną wyłącznie w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi): a) obejmuje maksymalnie 14 podań, albo	– oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT), c) inne badania w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia olaparybem. 1.3. Leczenie okołoperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi 1.3.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) morfologia krwi z rozmazem, c) stężenie kreatyniny, d) aktywność AlAT, e) aktywność AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) poziom TSH i fT4, h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni), i) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni), j) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej); k) EKG,

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
stosowanie terapii nie jest możliwe po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii pembrolizumabem w leczeniu okołooperacyjnym; 2) talazoparyb albo olaparyb w monoterapii w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA 1/2, gdy leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania pacjenci musieli otrzymać wcześniej chemioterapię zawierającą taksoid lub antracyklinę w leczeniu okołooperacyjnym lub paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie nie więcej niż 2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołooperacyjnej i 1 linii chemioterapii paliatywnej); 3) sacytuzumab gowitekan w monoterapii w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego potrójnie ujemnego raka piersi; wymagane są wcześniej co najmniej dwie linie paliatywnego leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołooperacyjnie wymagana jest co najmniej jedna linia systemowego leczenia paliatywnego). Ponadto, w programie finansuje się leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu. W programie lekowym istnieje jednorazowa możliwość zastosowania immunoterapii.	b) trwa do wystąpienia nawrotu choroby, albo c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. Pacjenci, u których wcześniejsze zakończenie leczenia trastuzumabem emtanzyną spowodowane jest wystąpieniem objawów niepożądanych niezwiązanych – w opinii lekarza z samym trastuzumabem, mogą zostać włączeni do programu leczenia adjuwantowego raka piersi schematem zawierającym trastuzumab i ukończyć terapię anty-HER2 zawierającą nie więcej niż 18 podań (łącznie z liczbą podań w leczeniu przedoperacyjnym i liczbą podań trastuzumab emtanzyny).	l) konsultacja kardiologiczna – jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG, m) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne), n) mammografia, o) USG piersi z oceną dołów pachowych, p) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.
1. Leczenie wczesnego raka piersi 1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje: 1.1.1. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią		
	1.2. Leczenie wczesnego, HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi Zalecana maksymalna dobową dawką olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie). Należy rozpocząć nie później niż w ciągu 12 tygodni od zakończenia ostatniej terapii przeciwnowotworowej. Możliwe jest jednocześnie stosowanie olaparybu z hormonoterapią. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	1.3.2. Monitorowanie leczenia 1) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi z rozmazem, b) stężenie kreatyniny, c) aktywność ALAT, d) aktywności AspAT, e) stężenie bilirubiny, f) oznaczenie poziomu TSH i fT4 dotyczy jedynie leczenia pembrolizumabem, g) oznaczenie glikemii na czczo. Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż co 3 tygodnie lub przed każdym cyklem chemioterapii w przypadku pembrolizumabu w leczeniu przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) pembrolizumabem – punkty a-e, – nie rzadziej niż co 3 miesiące w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) pembrolizumabem – punkty f-g,
	1.2.1. Czas leczenia Leczenie trwa łącznie 13 cykli (cykl trwa 28 dni) lub do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności albo do czasu podjęcia	

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
albo 1.1.2. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią albo 1.1.3. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo 1.1.4. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem emtanzyną. <u>Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi:</u> 1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi; 2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik 3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH); 3) stopień zaawansowania: a) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi trastuzumabem: – nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 10 mm lub obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych, lub – nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego, albo	przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. 1.3. Leczenie okołoperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi Dawka pembrolizumabu w fazie neoadjuwantowej i adjuwantowej 200 mg co 3 tygodnie lub po 400 mg co 6 tygodni. Całkowity czas aktywnej terapii pembrolizumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z chemioterapią: a) obejmuje 8 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 4 dawki pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni, albo b) trwa do momentu stwierdzenia progresji choroby wykluczającej radykalne leczenie chirurgiczne, albo c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4. Całkowity czas aktywnej terapii pembrolizumabem w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym): a) obejmuje 9 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 5 dawek pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni, albo	– nie rzadziej niż raz na 3 miesiące w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) pembrolizumabem – punkty a-g; 2) badania obrazowe (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): a) ECHO serca, b) USG piersi z dołami pachowymi. Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące jedynie podczas leczenia przedoperacyjnego (częściej, gdy są wskazania kliniczne). W celu monitorowania terapii i oceny odpowiedzi na leczenie, w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, możliwe jest zamienne wykonanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego piersi). Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. 2. Leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi 2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) badanie mutacji germlinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej) – tylko w przypadku talazoparybu albo olaparybu,

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
b) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią: – nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 20 mm i jest obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych lub nie ma ekspresji receptorów ER i PgR, lub – nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego, albo c) w przypadku wyłącznie leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem: – wyjściowo średnica guza powyżej 5mm lub cecha cN1, jeżeli chore otrzymały systemowe leczenie przedoperacyjne (w tym zawierające trastuzumab lub pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią), lub – średnica komponentu inwazyjnego guza piersi powyżej 5mm lub obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanego systemowego leczenia przedoperacyjnego, albo d) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem;	b) trwa do wystąpienia nawrotu choroby, albo c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. 1.3.1. Czas leczenia Leczenie przedoperacyjne obejmuje maksymalnie 8 podań pembrolizumabu co 3 tygodnie lub 4 podania co 6 tygodni w odpowiednich dawkach wraz ze stosowaniem chemioterapii. Leczenie pooperacyjne obejmuje nie więcej niż 9 podań pembrolizumabu co 3 tygodnie lub 5 podań co 6 tygodni w odpowiednich dawkach. W leczeniu pooperacyjnym, jeżeli istnieją wskazania kliniczne dopuszczalne jest także prowadzenie radioterapii. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. 2. Leczenie przerzutowego raka piersi 2.1. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia).	c) potwierdzona mutacja genu PIK3CA z wykorzystaniem zwalidowanego testu - tylko w przypadku alpelisybu (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), d) potwierdzenie ekspresji PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczonej zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu, e) morfologia krwi z rozmazem, f) stężenie kreatyniny, g) aktywność ALAT, h) aktywność AspAT, i) stężenie bilirubiny, j) poziom TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem, k) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku leczenia alpelisybem oraz pembrolizumabem, l) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu, m) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym – tylko w przypadku leczenia inhibitorami CDK4/6 i alpelisybem, n) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, o) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni, (w zależności od sytuacji klinicznej)- wybór rodzaju

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
albo e) wyłącznie w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem emtanzyną: – pierwotny stopień zaawansowania I-III, - oraz – zakończona przedoperacyjna chemioterapia zawierająca taksoid i przedoperacyjna terapia anty-HER2, - oraz – potwierdzenie patomorfologiczne obecności choroby resztkowej w piersi lub węzłach chłonnych pachy; 4) przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na: a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii, - lub b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające). Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3) lit. d) 5) wartość LVEF co najmniej 50%; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;	Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 4 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 2 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka trastuzumabu podskórnego: 600 mg (w każdym cyklu). W terapii przerzutowego raka piersi trastuzumab podaje się: a) w skojarzeniu z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy, - lub b) w monoterapii, - lub c) w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem. Dawka nasycająca pertuzumabu: 840mg (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420mg (kolejne cykle leczenia). Dawka nasycająca produktu leczniczego złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego: 1200 mg - pertuzumab / 600 mg - trastuzumab (pierwszy cykl leczenia) Dawka podtrzymująca produktu leczniczego złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego: 600 mg - pertuzumab / 600 mg - trastuzumab (kolejne cykle leczenia, co 3 tygodnie) Dawka docetakselu: 75-100mg/m ² (w każdym cyklu).	badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, p) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), q) EKG, r) ECHO serca – tylko w przypadku leczenia anty-HER2, s) konsultacja kardiologiczna- jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG lub ECHO (jedynie w przypadku stosowania leków anty-HER2). t) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne). Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.

2.2. Monitorowanie leczenia

1) badania laboratoryjne:

- a) morfologia krwi z rozmazem,
- b) stężenie kreatyniny,
- c) aktywność ALAT,
- d) aktywności AspAT,
- e) stężenie bilirubiny,
- f) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku alpelisybu i pembrolizumabu,
- g) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c- tylko w przypadku alpelisybu,
- h) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia, HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 1.2. Leczenie wczesnego HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 1.2.1. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi olaparybem w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną pacjentów z germinálnymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. <u>Kryteria kwalifikacji wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi bez przerzutów odległych (tj. cecha M0 w klasyfikacji TNM); 3) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik 0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 4) obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej);	W terapii łączonej z pertuzumabem i trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) należy podać 6 cykli docetakselu, wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację. Możliwe jest także zmniejszenie dawki docetakselu, jeśli jest wskazane klinicznie. Jeżeli leczenie docetaksem zostanie przerwane z powodu toksyczności, leczenie pertuzumabem i trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań istotnym znaczeniu klinicznym. Jeżeli pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem podawane są niezależnie w przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu. W przypadku terapii pertuzumabem i trastuzumabem w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, należy zakończyć leczenie po potwierdzeniu objawów niewydolności serca. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii pertuzumabem i trastuzumabem podawanych w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, które w ocenie lekarza prowadzącego są związane z pertuzumabem i wymagają przerwania terapii należy zakończyć terapię preparatem złożonym i kontynuować terapię trastuzumabem podawanym niezależnie.	analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i około-menopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6, i) EKG (tylko w przypadku rybocyklibu w celu oceny QTc w ok. 14 dniu pierwszego cyklu (+/- 7 dni), a potem w zależności od wskazań klinicznych), j) oznaczenie poziomu TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem. Badania wykonuje się: – przed każdym kolejnym cyklem leczenia (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące- w czasie wyłącznego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego), trastuzumabu w monoterapii lub trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, – przed każdym cyklem leczenia – w przypadku leczenia trastuzumabem emtanzyną oraz trastuzumabem derukstekanem, – dodatkowo morfologia przed każdym podaniem paklitakselu – w przypadku leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z paklitaksem, – co 4 tygodnie (cykl 28 dniowy) przez pierwsze 4 cykle i następnie w zależności od wskazań klinicznych, ale nie rzadziej niż co 3 miesiące – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6, – badania oznaczone w ppkt a)-f) co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych miesięcy leczenia, badanie oznaczone w ppkt g) co miesiąc w trakcie 2 pierwszych

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
5) zakończone miejscowe leczenie chirurgiczne piersi lub węzłów pachowych (chorzy po zabiegach chirurgicznych muszą ukończyć radioterapię adjuwantową o ile jest wskazana);	Dawka trastuzumabu emtanzyny: 3,6 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie).	miesiący, a następnie badania oznaczone w ppkt a)-g) wykonywane co 3 miesiące- w przypadku leczenia alpelisybem,
6) ukończenie chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej;	Maksymalna dobową dawkę tukatynibu: 600 mg / dobę (codziennie).	– morfologia co miesiąc lub w przypadku wskazań klinicznych, pozostałe badania nie rzadziej niż co 3 miesiące- w przypadku leczenia talazoparybem oraz olaparybem,
a) rak piersi potrójnie ujemny:	Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia).	– przed każdym podaniem leczenia – w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekan,
- w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu i chemioterapii adjuwantowej- pierwotny guz piersi o dowolnej średnicy i patomorfologicznie potwierdzona obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha $\geq pN1$) lub inwazyjny guz pierwotny o średnicy przynajmniej 2 cm (cecha $\geq pT2$),	Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia).	– podczas stosowania tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną badania wykonuje przed każdym cyklem leczenia
- w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową - nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR),	Dawka trastuzumabu podskórnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 600 mg (w każdym cyklu).	– przed każdym cyklem leczenia w przypadku stosowania pembrolizumabu – punkty a-e,
lub	Każdy cykl leczenia trastuzumabu w skojarzeniu z tukatynibem obejmuje 21 dni.	– nie rzadziej niż raz na 6 tygodni w przypadku w leczeniu przerzutowego raka piersi pembrolizumabem – punkt f oraz j;
b) rak piersi z udokumentowaną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych:	Maksymalna dobową dawkę kapecytabiny w skojarzeniu z tukatynibem: 2000 mg/m ² powierzchni ciała (dwie dawki podzielone) w dniach 1- 14 w cyklach 21- dniowych.	2) badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki) – nie dotyczy inhibitorów CDK4/6, alpelisybu, talazoparybu, olaparybu oraz sacytuzumabu gowitekanu:
- w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu lub hormonoterapii przedoperacyjnej - obecność choroby przerzutowej w węzłach chłonnych,	Dawka trastuzumabu derukstekanu: 5,4 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie).	a) EKG,
- w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową - nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR),	Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	b) ECHO,
7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego;	2.1.2. Czas leczenia	c) konsultacja kardiologiczna – w zależności od wskazań klinicznych,
8) brak przeciwwskazań do stosowania olaparybu;	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu,	d) TK klatki piersiowej – w zależności od wskazań klinicznych lub podejrzenia śródmiąższowego zapalenia płuc;
9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
10) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 12) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia, wczesnego HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 1.3. Leczenie okołooperacyjne potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 1.3.1. leczenie okołooperacyjne pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) i kontynuacja pembrolizumabu jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu. <u>Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, potrójnie ujemnego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony i dotychczas nieleczony potrójnie ujemny rak piersi; 3) udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych (<1%);	zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. 2.2. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego Zalecana maksymalna dawka dobową palbocyklibu: 125 mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dawka dobową rybocyklibu: 600mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dawka dobową abemacyklibu: 300 mg/dobę (codziennie, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dawka dobową alpelisybu: 300 mg /dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dawka dobową talazoparybu: 1 mg /dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dawka dobową olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie). Dawka fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 lub alpelisybem: 500mg/dobę (podawany w 1,15 oraz 29 dniu a następnie raz na miesiąc). Dawka dobową inhibitorów aromatazy stosowanych w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6: a) letrozol: 2,5mg/dobę, b) anastrozol: 1 mg/dobę, c) eksemestan: 25 mg/ dobę. W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z inhibitorem CDK 4/6 podawanie cyklibu może być czasowo wstrzymane, a hormonoterapia może być kontynuowana.	3) badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące (u chorych z dobrą kontrolą choroby po 2 latach stosowania leczenia – nie rzadziej niż co 3-6 miesięcy – wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): a) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub miednicy lub MR (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), b) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), c) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie), d) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu, e) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6, f) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (jedynie chore z przerzutami w mózgu). Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż co 3 miesiące w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekanem. W celu monitorowania leczenia dopuszcza się wykonywanie innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian według aktualnych kryteriów RECIST w zależności od sytuacji klinicznej.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/- w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 5) kliniczny stopień zaawansowania T1-4 i N1-N2 lub T2-T4 i N0 6) wartość LVEF co najmniej 50%; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystryki Produktu Leczniczego; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 10) brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii; 11) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 12) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 13) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia okołooperacyjnego potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.	Maksymalne opóźnienie w podaniu kolejnej dawki inhibitora nie może przekraczać 28 dni. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakteryстикą Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. 2.2.2. Czas leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. 2.3. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi Zalecana maksymalna dawka pembrolizumabu u osób dorosłych to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym. Zalecana maksymalna dobową dawkę talazoparybu: 1 mg / dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dobową dawkę olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dawka sacytuzumabu govitkanu: 10 mg/kg mc. (podawana w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu). Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakteryстикą Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	---

2. Leczenie przerzutowego raka piersi

2.3.1. Czas leczenia

2.1. Leczenie przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje:

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.

2.1.1. leczenie przerzutowego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i docetakselem (I linia leczenia przerzutowego raka piersi)

albo

2.1.2. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem (I lub kolejne linie leczenia przerzutowego raka piersi)

albo

2.1.3. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem emtanzyną (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi)

albo

2.1.4. leczenie przerzutowego raka piersi tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (II, III lub IV linia leczenia przerzutowego raka piersi)

albo

2.1.5. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem derukstekanem (II lub III lub IV linia leczenia anty-HER2 przerzutowego raka piersi).

Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego:

- 1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi:
 - a) uogólniony (IV stopień zaawansowania),
 - lub

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE
	OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	W RAMACH PROGRAMU
b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik 3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH); 3) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 4) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG, sprawność 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w przypadku produktu leczniczego złożonego zawierającego trastuzumab i pertuzumab do podawania podskórnego; 5) wartość LVEF co najmniej 50%; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 8) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2.2. Leczenie przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 2.2.1. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) albo 2.2.2. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem (I linia zaawansowanego raka piersi-tylko w przypadku abemacyklilu lub rybocyklilu lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) albo 2.2.3. leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z obecnością mutacji PIK3CA alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) albo 2.2.4. leczenie przerzutowego raka piersi w monoterapii inhibitorami PARP (talazoparybem albo olaparybem) chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2 (II lub III linia zaawansowanego hormonozależnego raka piersi). W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6. <u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 3) udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; 4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 5) udokumentowana obecność mutacji genu PIK3CA – tylko w przypadku alpelisybu; 6) udokumentowana obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu; 7) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 8) stan: a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji): – stan po obustronnym usunięciu jajników, – brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn), – brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH, b) przed- lub okołopomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego (w takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH)). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6; 9) kobiety w stanie pomenopauzalnym zdefiniowanym jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
a) stan po obustronnym usunięciu jajników, b) brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn), c) brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz po-menopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH, lub mężczyźni. Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania alpelisybu; 10) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 11) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 12) w przypadku skojarzenia abemacyklilu lub palbocyklilu lub rybocyklilu z inhibitorem aromatazy: brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie jednej linii chemioterapii u chorych w sytuacji – udokumentowanego wcześniej rzeczywistego zagrożenia niewydolności narządów miękkich w następstwie masywnych przerzutów). Dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające: a) inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia leczenia do nawrotu wynosi więcej niż 12 miesięcy, albo b) leczenie tamoksyfenem niezależnie od czasu do wystąpienia nawrotu (także nawrót w trakcie hormonoterapii). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6; 13) w przypadku skojarzenia abemacyklilu lub palbocyklilu lub rybocyklilu z fulwestrantem: a) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi – dotyczy jedynie rybocyklilu i abemacyklilu w skojarzeniu z fulwestrantem,		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
lub b) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy, lub c) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu. Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi (przed lub po hormonoterapii I rzutu). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6; 14) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 15) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia; 16) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 17) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	---

Dodatkowo dla pacjentek, które rozpoczęły monoterapię fulwestrantem w 1 linii leczenia hormonalnego przed 01.09.2020 r., w przypadku progresji choroby, możliwe będzie zastosowanie terapii palbocyklibem lub rybocyklibem lub abemacyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy.

2.3. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:

2.3.1. leczenie przerzutowego lub miejscowo nieoperacyjnego, nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem albo z gemcytabiną i karboplatiną (I linia leczenia TNBC)

albo

2.3.2. leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii talazoparybem albo olaparybem chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2 (I lub II lub III linia leczenia TNBC)

albo

2.3.3. leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii sacytuzumabem gowitekanem (II lub III lub IV linia leczenia TNBC).

Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:
 - a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania),
lub
 - b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3) histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi; 4) udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; 5) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 6) udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu; 7) udokumentowana potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczona zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu; 8) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 9) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 11) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia; 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 13) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	---

14) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;
- 2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
- 3) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;
- 4) obniżenie sprawności:
 - a) do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – w przypadku leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi,
 - b) do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego lub HER2-dodatniego raka piersi,
- 5) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 7) okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekunów prawnych.		

10.6 Wkład autorów w opracowanie analizy

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

Spis Tabel

Tabela 1. Czynniki większego ryzyka zachorowania na raka piersi (Krzakowski 2024).	17
Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (edycja 8. TNM z 2017 r.) (Krzakowski 2024).	18
Tabela 3. Jednostki chorobowe oraz kody ICD-O przypisane kategorii zmian „naciekający rak piersi” w uproszczonej klasyfikacji nowotworów piersi WHO z 2019 r. (Jassem 2020).	19
Tabela 4. Ocena stopnia złośliwości histologicznej raka piersi według klasyfikacji <i>Nottingham Histologic Grade</i> (Jassem 2020).	20
Tabela 5. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie surogatów immunohistochemicznych (Jassem 2020).	21
Tabela 6. Zasady oceny ekspresji HER2 w badaniach IHC (Marszałek 2024).	22
Tabela 7. Zasady oceny HER2 w badaniach ISH z zastosowaniem sondy podwójnej (Marszałek 2024).	22
Tabela 8. Standard oceny HER2 z wykorzystaniem badań IHC oraz ISH wg konsensusu polskich Konsultantów Krajowych (Marszałek 2024).	23
Tabela 9. Najważniejsze czynniki rokownicze w raku piersi (Jassem 2020).	24
Tabela 10. Przegląd zaleceń dotyczących postaci i/lub drogi podania terapii pertuzumab + trastuzumab u chorych na HER2-dodatniego raka piersi wczesnego (leczenie neoadiuwantowe) i zaawansowanego (I linia leczenia systemowego) w wytycznych klinicznych leczenia chorych na raka piersi.	34
Tabela 11. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (nowi).	44
Tabela 12. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (nowi), skorygowane o zakres ECOG 0-1 dla populacji mBC.	45
Tabela 13. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (kontynuujący, którzy mogliby zostać przełączeni na Phesgo).	46
Tabela 14. Podstawowe informacje z charakterystyki produktu leczniczego Phesgo (ChPL Phesgo).	48
Tabela 15. Przegląd rekomendacji AOTMiT dla produktu leczniczego Phesgo.	54
Tabela 16. Przegląd rekomendacji zagranicznych agencji HTA dla produktu leczniczego Phesgo® w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi – leczenie neoadiuwantowe lub leczenie I linii choroby zaawansowanej.	61
Tabela 17. Schemat PICOS ustalony dla analizy klinicznej terapii pertuzumab/trastuzumab FDC we wnioskowanym wskazaniu – przegląd systematyczny badań pierwotnych.	76
Tabela 18. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (RSK 2025a).	81
Tabela 19. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów piersi (RSK 2025b).	81
Tabela 20. Leki refundowane w Polsce u chorych na raka piersi w ramach leczenia skojarzonego pertuzumabem i trastuzumabem – w ramach programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10: C50)” załącznik B.9.FM do Obwieszczenia MZ 18/12/2024.	86

Tabela 21. Leki refundowane w Polsce u chorych na raka piersi w ramach leczenia skojarzonego pertuzumabem i trastuzumabem – w ramach katalogu chemioterapii załącznik C Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym do Obwieszczenia MZ 18/12/2024.	87
Tabela 22. Opis komparatora – leki stosowane obecnie w ramach skojarzonej terapii pertuzumabem i trastuzumabem.	89
Tabela 23. Program lekowy B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”, uwzględniający wnioskowane zmiany w związku z włączeniem do programu produktu leczniczego Phesgo® [zaznaczone niebieską czcionką bold].	100

Spis Wykresów

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi w Polsce (w latach 1999-2022), u obu płci (KRN 2025).	28
--	----

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.
- Al Sukhun 2024** Al Sukhun S, Temin S, Barrios CH, et al. Systemic Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol.* 2024;10:e2300285. doi:10.1200/GO.23.00285
- 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: 17.01.2023 r.
- AOTMiT BIP ZLC 142/2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Zlecenia MZ 2021. Zlecenie MZ nr 142: Phesgo, Pertuzumabum Trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg 600 mg, 1, fiol. 10 ml, Phesgo, Trastuzumabum Pertuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg 1200 mg, 1, fiol. 15 ml. Dostęp online: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7535-142-2021-zlc>
Data ostatniego dostępu: 26.02.2025 r.
- AOTMiT BIP ZLC 68/2023** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Zlecenia MZ 2023. Zlecenie MZ nr 68: Phesgo, trastuzumabum pertuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg 1200 mg, 1, fiol. 15 ml, GTIN: 07613326036023; Phesgo, pertuzumabum trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg 600 mg, 1, fiol. 10 ml, GTIN: 07613326036191. Dostęp online: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8124-68-2023-zlc>
Data ostatniego dostępu: 26.02.2025 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.
- 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.
- Balic 2023** Balic M, Thomssen C, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2023: Optimization of Treatment for Patients with Primary Breast Cancer - A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel).* 2023;18(3):213-222. doi:10.1159/000530584
- 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** Aestimo s.c. Perjeta® (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem 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** Aestimo s.c. 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.
- Cancer Australia 2020** Cancer Australia. Breast cancer. Dostęp online pod adresem: <https://www.canceraustralia.gov.au/affected-cancer/cancer-types/breast-cancer/metastatic-breast-cancer>
Data ostatniego dostępu: 17.01.2023 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.
- Cardoso 2024** Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast*. 2024;76:103756. doi:10.1016/j.breast.2024.103756
- 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: 17.01.2023 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 sporządzania koncentratu roztworu do infuzji; Herceptin, 600 mg, roztwór do wstrzykiwań w fiolce. Ostatnia aktualizacja w dniu 21.08.2024 r. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>
Data ostatniego dostępu: 14.02.2025 r.
- ChPL Perjeta** Charakterystyka produktu leczniczego Perjeta 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Ostatnia aktualizacja w dniu 05.04.2024 r. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>
Data ostatniego dostępu: 14.02.2025 r.
- ChPL Phesgo** Charakterystyka produktu leczniczego Phesgo 600 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań, Phesgo 1200 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań. Ostatnia aktualizacja w dniu 22.08.2024 r. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo>
Data ostatniego dostępu: 14.02.2025 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

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

- 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.
- CTAC 2023** Cancer Treatments Advisory Committee. Record of the Cancer Treatments Advisory Committee Meeting held on 12 October & 13 October 2023. 9. Subcutaneous pertuzumab trastuzumab (pertuzumab and trastuzumab fixed dose SC inj) for the treatment of HER2-positive breast cancer. Dostęp online: <https://pharmac.govt.nz/assets/2023-10-12-Cancer-Treatments-Advisory-Committee-Record.pdf>
Data ostatniego dostępu: 03.03.2025 r.
- Curigliano 2023** Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023 [published correction appears in *Ann Oncol*. 2024 Dec 2:S0923-7534(24)04882-8. doi: 10.1016/j.annonc.2024.11.001.]. *Ann Oncol*. 2023;34(11):970-986. doi:10.1016/j.annonc.2023.08.017
- 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, 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.
- 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.
- Elghazaly 2024** Elghazaly H, Azim HA, Rugo HS, et al. Tailoring neoadjuvant systemic therapy in breast cancer: "The advent of a personalized approach"-The Breast-Gynecological and Immuno-Oncology International Cancer Conference (BGICC) consensus and recommendations. *Cancer*. 2024;130(19):3251-3271. doi:10.1002/cncr.35389
- EMA 2016** European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer 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: 17.01.2023 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: 17.01.2023 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: 17.01.2023 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: 17.01.2023 r.
- ESMO 2023** Curigliano G, Castelo-Branco L, Gennari A, Harbeck N, Criscitiello C, Trapani D, on behalf of the Clinical Practice Guideline author group. "ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023. Dostępne online: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/her2-positive-breast-cancer/her2-positive-breast-cancer/first-and-second-lines>
Data ostatniego dostępu: 19.02.2025 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: 17.01.2023 r.
- FDA 2020a** U.S. Food and Drug Administration. FDA News Release: FDA Approves Breast Cancer Treatment That Can Be Administered At Home By Health Care Professional. For Immediate Release: June 29, 2020. Dostęp online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-breast-cancer-treatment-can-be-administered-home-health-care-professional>.
Data ostatniego dostępu: 26.02.2025 r.
- FDA 2020b** 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/Medical Revision 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: 17.01.2023 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,

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

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: 17.01.2023 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: 17.01.2023 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: 17.01.2023 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 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: 17.01.2023 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, Riche 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 2022 Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, Anders CK, Chandarlapaty S, Crews JR, Kirshner JJ, Krop IE, Lin NU, Morikawa A, Patt DA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Davidson NE. Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2022 Aug 10;40(23):2612-2635.

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: 25.02.2025 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.

Harding 2024 Harding S, Borley A. Switching to a Fixed-dose Combined Pertuzumab and Trastuzumab With Recombinant Human Hyaluronidase Subcutaneous Injection to Treat Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Breast Cancer in Real-world UK Clinical Practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2024; 37:103671. DOI:10.1016/j.clon.2024.103671

- 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: 17.01.2023 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.
- Henlius 2024** Informacje dla prasy w serwisie internetowym firmy Henlius: China NMPA Accepts Henlius' NDA for HLX11, an Pertuzumab Biosimilar Candidate. 2024-12-04. Dostęp online: <https://www.henlius.com/en/NewsDetails-4790-26.html>.
Data ostatniego dostępu: 26.02.2025 r.
- Henlius 2025** Informacje dla prasy w serwisie internetowym firmy Henlius: US FDA Accepts Biologics License Application (BLA) for HLX11, Biosimilar Candidate of Perjeta® (pertuzumab). 2025-02-02. Dostęp online: <https://www.henlius.com/en/NewsDetails-4853-26.html>
Data ostatniego dostępu: 26.02.2025 r.
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- 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: 17.01.2023 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: 17.01.2023 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 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: 26.02.2025 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.
- Korde 2022** Korde LA, Somerfield MR, Hershman DL; Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer Guideline Expert Panel. Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol.* 2022 May 20;40(15):1696-1698.
- KRN 2025** Krajowy Rejestr Nowotworów - Raporty. Dostęp online pod adresem: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
Data ostatniego dostępu: 25.02.2025 r.
- Krzakowski 2024** Krzakowski M., Krzemieniecki K. Rak piersi. W: Gajewski P., Jaeschke R. (red.). Interna Szczeklika. Duży podręcznik. Kraków 2024. Dostępny online: <https://sparta.mp.pl/podreczniki/interna-szczeklika/chapter/B01.X.G.1>. Data weryfikacji: 3 czerwca 2024 r.
Data ostatniego dostępu: 25.02.2025 r.
- 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.
- 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.
- Loibl 2024** Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024;35(2):159-182. doi:10.1016/j.an-nonc.2023.11.016
- 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.
- Lux 2019** Lux MP, Nabieva N, Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Taran FA, Overkamp F, Kolberg HC, Hadji P, Tesch H, Häberle L, Ettl J, Lüftner D, Wallwiener M, Müller V, Beckmann MW, Belleville E, Wimberger P, Hielscher C, Geberth M, Abenhardt W, Kurbacher C, Wuerstlein R, Thomssen C, Untch M, Fasching PA, Janni W, Fehm TN, Wallwiener D, Schneeweiss A, Brucker SY. Therapy Landscape in Patients with Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Data from the PRAEGNANT Real-World Breast Cancer Registry. *Cancers (Basel).* 2018 Dec 21;11(1):10. doi: 10.3390/cancers11010010. PMID: 30577662; PMCID: PMC6357172.
- 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 2024** Marszałek A, Krzakowski K. Zalecenia dotyczące oceny czynnika predykcyjnego HER2 u chorych z rozpoznaniem inwazyjnego (naciekającego) raka piersi — aktualizacja na rok

2023. Stanowisko Konsultantów Krajowych w dziedzinie patomorfologii i onkologii klinicznej. *Onkol Prakt Klin Edu*. 2024; 10, 4: 302–307.
- 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.
- Munzone 2023** Munzone E, Fabi A, Buono G, Caputo R, Montagna E, Negri M, Nuzzo F, Palazzo A, Paris I, Conti L, Baggi A, Franzini JM, De Laurentiis M. The PHASTER Study: Economic and Organizational Impact of Subcutaneous (SC) Pertuzumab and Trastuzumab Fixed-Dose Combination (PH FDC SC) for Treatment of HER2+ Breast Cancer Patients. *Drugs Ther Perspect* 2023; 39(12):432-446. DOI:10.1007/s40267-023-01038-5
- MZ 06/09/2024** OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA1) z dnia 6 września 2024 r. w sprawie kluczowych zaleceń w zakresie opieki onkologicznej dotyczących organizacji i postępowania klinicznego w raku piersi. Dostępne online pod adresem: https://dzien-nikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2024/71/akt.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.02.2025 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 18/12/2024** Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2025-01-01. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
- NCCN 2025** National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Breast Cancer, Version 1.2025 – January 31, 2025. Dostęp online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
Data ostatniego dostępu: 19.02.2025 r.
- NCCN-PL 2024** National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Poland Edition, Breast Cancer, Version 4.2024 – November 20, 2024. Dostęp online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-poland.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.02.2025 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: 17.01.2023 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 2021** 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: 03.03.2025 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://ingos.pl/pl/wszystkie-publikacje>
Data ostatniego dostępu: 17.01.2023 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: 03.03.2025 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.
- PTAC 2022a** PHARMAC Application Tracker. Pertuzumab and trastuzumab (SC, as PHESGO). Funding requested for: Breast cancer, HER2-positive, locally advanced, inflammatory or early-stage, neoadjuvant treatment. Mar 2023. Clinical advice received from Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) at meeting Thursday 17 November 2022. Dostęp online: <https://connect.pharmac.govt.nz/apptacker/s/application-public/a102P00000BSgcX/p001801>
Data ostatniego dostępu: 03.03.2025 r.
- PTAC 2022b** PHARMAC Application Tracker. Pertuzumab and trastuzumab (SC, as PHESGO). Funding requested for: HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer in combination with docetaxel. Mar 2023. Clinical advice received from Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) at meeting Thursday 17 November 2022. Dostęp online: <https://connect.pharmac.govt.nz/apptacker/s/application-public/a102P00000BZPBk/p001900>
Data ostatniego dostępu: 03.03.2025 r.

- Radice 2003** Radice D, Redaelli A. Breast cancer management: quality-of-life and cost considerations. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(6):383-96.
- RP 134/2021** Rekomendacja nr 134/2021 z dnia 3 grudnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2021/142/REK/2021_12_03_BP_rek-omendacja_nr_134_2021_Phesgo_egz_do_wysylki_RTM_czarna_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 16.01.2023 r.
- RP 98/2023** Rekomendacja nr 98/2023 z dnia 8 września 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2023/068/REK/2023%2009%2008%20RP%2098_2023%20Phesgo%20egz%20do%20publikacji%20BIP_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.02.2025 r.
- RSK 2025a** ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - polska wersja językowa. W: Rejestr Systemów Kodowania w Centrum e-Zdrowia. Dostęp online pod adresem: <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/012/url%3DaHR0cHM6Ly9yc2szLmV6ZHJvd2ll-mdvdi5wbC9yZXNvdXJzS9zdHJ1Y3R1cmUvaWNkMTAvMDBDRDEw>
Data ostatniego dostępu: 24.02.2025 r.
- RSK 2025b** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - ICD-11 – polska wersja językowa. W: Rejestr Systemów Kodowania w Centrum e-Zdrowia. Dostęp on-line pod adresem: <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd11/99ICD1/2023-01/mms/details>
Data ostatniego dostępu: 24.02.2025 r.
- Rubovszky 2022** Rubovszky G, Kocsis J, Boér K, Chilingirova N, Dank M, Kahán Z, Kaidarova D, Kövér E, Kravovská BV, Máhr K, Mriňáková B, Pikó B, Božović-Spasojević I, Horváth Z. Systemic Treatment of Breast Cancer. 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2022;28:1610383.
Erratum in: *Pathol Oncol Res*. 2023 Jan 31;29:1610954. PMID: 35898593; PMCID: PMC9311257.
- 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.
- Seweryn 2022** Seweryn M, Banas T, Augustynska J, Lorenc O, Kopel J, Pluta E, Skora T. The Direct and Indirect Costs of Breast Cancer in Poland: Estimates for 2017-2019. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 7;19(24):16384.

- 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://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pertuzumab-and-trastuzumab-phesgo-abb-smc2364/>
Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.
- SRP 134/2021** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/142/SRP/U_53_318_29112021_s_134_Phesgo_pertuzumab_trastuzumab_w_ref_zacz_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 16.01.2023 r.
- SRP 97/2023** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2023 z dnia 4 września 2023 roku w sprawie oceny leku Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/068/SRP/U_35_248_04092023_s_97_Phesgo_trastuzumabum%20+%20pertuzumabum_w%20ref.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.02.2025 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.
- Swain 2023** Swain S M, Tan A R, Gianni L, Kuemmel S, Dang C T, Schneeweiss A, O'Shaughnessy J, Liu H, Aguila C, Heeson S, Macharia H, Yang K, Restuccia E, Loibl . Incidence and severity of anaphylaxis and hypersensitivity in trials of intravenous pertuzumab plus trastuzumab or the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection for HER2-positive breast cancer. *European Journal of Cancer* 2023; 178:70-81.
- Tarantino 2023** Tarantino P, Viale G, Press MF, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol.* 2023;34(8):645-659. doi:10.1016/j.annonc.2023.05.008
- 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.
- Tripathy 2019** Tripathy D, Brufsky A, Cobleigh M, Jahanzeb M, Kaufman PA, Mason G, O'Shaughnessy J, Rugo HS, Swain SM, Yardley DA, Chu L, Li H, Antao V, Hurvitz SA. De Novo Versus Recurrent HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Patient Characteristics, Treatment, and Survival from the SystHERs Registry. *Oncologist.* 2020 Feb;25(2):e214-e222. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0446. Epub 2019 Oct 14. PMID: 32043771; PMCID: PMC7011632.

- 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.
- WHO 2019** Breast Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, ed. WHO Classification Editorial Board, 2019
- Wojciechowska 2024** Wojciechowska U, Didkowska JA, Barańska K, Miklewska M, Michałek I, Olasek P, Jawońska A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2022 roku. Narodowy Instytut Onkologii i. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2024. Dostępny online: <https://onkologia.org.pl/pl/publikacje>
- Wolff 2023** Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology–College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2023;147(9):993-1000. doi:10.5858/arpa.2023-0950-SA.
- Yadav 2025** Yadav P, Corridon C, Mathuria M. The Next Frontier: Oncology Biosimilars in 2025 and Beyond. AJMC The Center For Biosimilars, January 13, 2025. Dostęp online: <https://www.centerforbiosimilars.com/view/the-next-frontier-oncology-biosimilars-in-2025-and-beyond>
Data ostatniego dostępu: 26.02.2025 r.
- ZUS 2024** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.