

Analiza Problemu Decyzyjnego

Perjeta[®] (pertuzumab)

Phesgo[®] (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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 31 marca 2026 r.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	19
1 Cel opracowania.....	20
2 Opis problemu zdrowotnego.....	20
2.1 Etiologia i patofizjologia.....	20
2.2 Rozpoznanie	21
2.2.1 Badania diagnostyczne.....	21
2.2.2 Stopnie zaawansowania klinicznego	22
2.2.3 Typy histologiczne	23
2.2.4 Podtypy molekularne	25
2.2.5 Grupy prognostyczne	28
2.3 Przebieg naturalny i rokowanie	29
2.4 Obraz kliniczny.....	31
2.5 Wpływ choroby na jakość życia	32
2.6 Epidemiologia	33
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	36
2.8 Leczenie	37
2.8.1 Ogólne zasady leczenia raka piersi	37
2.8.2 Przegląd wytycznych klinicznych leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi	42
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	70
3 Oceniana interwencja	73
3.1 Charakterystyka ocenianej interwencji.....	74
3.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	87
4 Definicja populacji docelowej.....	88
5 Liczebność populacji docelowej	91
6 Rekomendacje agencji HTA	93
6.1 Rekomendacje AOTMiT	93
6.2 Rekomendacje zagraniczne	95
7 Dobór komparatorów.....	112

8	Dobór punktów końcowych	114
9	Zakres analiz	116
9.1	Analiza kliniczna	116
9.2	Analiza ekonomiczna	119
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	120
10	Załączniki	122
10.1	Kodowanie nowotworu złośliwego piersi według ICD-10 i ICD-11	122
10.2	Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych	124
10.3	Informacje dotyczące pozostałych ocen AOTMiT dla produktów leczniczych Phesgo® i Perjeta® w terapii wczesnego raka piersi HER2-dodatniego	133
10.4	Leki refundowane w Polsce u chorych na raka piersi w ramach leczenia skojarzonego pertuzumabem i trastuzumabem	144
10.5	Opis komparatora	146
10.5.1	Leczenie trastuzumabem – charakterystyka leku	146
10.5.2	Obecny sposób finansowania komparatora	152
10.6	Wnioskowane zmiany w programie lekowym	153
10.7	Wkład autorów w opracowanie analizy	160
	Spis Tabel	161
	Spis Wykresów	163
	Spis Schematów	163
	Piśmiennictwo	164

Wykaz skrótów

AC	Schemat chemioterapii: antracyklina (doksorubicyna) i cyklofosfamid
AC/T	Schemat chemioterapii: antracyklina i cyklofosfamid w dawkach zagęszczonych, a następnie paklitaksel
ACR	<i>American College of Radiology</i>
ADCC	Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (z ang. <i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</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>
BC	Rak piersi (z ang. <i>Breast Cancer</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 in situ (z ang. <i>Chromogenic In Situ Hybridization</i>)
cN	Kliniczna ocena węzłów chłonnych przed operacją (z ang. <i>clinical Nodes</i>)
cT	Kliniczna ocena wielkości guza pierwotnego przed operacją (z ang. <i>clinical Tumor</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/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	European Society for Medical Oncology
ET	Terapia hormonalna / endokrynną (z ang. <i>Endocrine Therapy</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>
G-CSF	Czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>)
GnRH	Hormon uwalniający gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
Gy	Grej
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HER2	Receptor ludzkiego receptora czynnika wzrostu naskórka 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 <i>in situ</i> (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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

N- / NO	Brak przerzutów w węzłach chłonnych
N+	Obecność przerzutów w węzłach chłonnych
NAC / NST	Neoadjuwantowe (przedoperacyjne) leczenie systemowe (z ang. <i>Neoadjuvant Chemotherapy / Neoadjuvant Systemic Therapy</i>)
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>
NOS	Typ nieokreślony (z ang. <i>Not Otherwise Specified</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>)
tpCR	Całkowita odpowiedź patologiczna, zdefiniowana jako brak inwazyjnego nowotworu w piersi i węzłach chłonnych (z ang. <i>total pathological Complete Response</i>)
PERT/ P	Pertuzumab
PgR	Receptory progesteronowe (z ang. <i>Progesterone Receptors</i>)
PICOS	Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PROs	Wyniki oceniane z perspektywy pacjenta (ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
pT	Ocena wielkości guza w badaniu patomorfologicznym po operacji (z ang. <i>pathological Tumor</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>)
RD	Choroba resztkowa (z ang. <i>Residual Disease</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/ H	Trastuzumab

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

UICC	Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (z ang. <i>Union for International Cancer Control</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ypN / ypT	Stadium zaawansowania (węzłów/guza) po chemioterapii przedoperacyjnej
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku analiz klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet w związku z oceną zasadności finansowania terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy (z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych). Przedmiotem analizowanego wniosku refundacyjnego jest terapia realizowana poprzez zastosowanie:

- preparatu zawierającego pertuzumab do wlewów dożylnych (IV, ang. *intravenous*), w skojarzeniu z odrębnym preparatem zawierającym trastuzumab (w postaciach aktualnie stosowanych w polskiej praktyce klinicznej) – ocena produktu leczniczego Perjeta®

lub

- jednego preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach (FDC, ang. *fixed-dose combination*), w postaci do wstrzyknięć podskórnych (SC, ang. *subcutaneous*) – ocena produktu leczniczego Phesgo®.

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 2023r roku zarejestrowano 21 924 nowych zachorowań na rak piersi i 6 827 zgonów z tego powodu.

Rak piersi HER2-dodatni stanowi około 15-20% rozpoznanych inwazyjnego raka piersi. Złe rokowanie w tym podtypie wynika z nadekspresji receptora HER2, która stymuluje niekontrolowaną proliferację komórek nowotworowych oraz zwiększa ich zdolność do naciekania tkanek i tworzenia ognisk wtórnych. **Mimo postępu medycyny, podtyp ten wykazuje tendencję do wczesnych nawrotów, często o charakterze uogólnionym.**

Wysokie ryzyko wznowy w raku wczesnym definiowane jest przede wszystkim przez stan regionalnych węzłów chłonnych. Obecność komórek nowotworowych w węzłach (cecha N+) jest najsilniejszym czynnikiem prognostycznym wskazującym na to, że choroba mogła przestać mieć charakter wyłącznie miejscowy.

Aktualna praktyka kliniczna

Zgodnie z aktualnymi polskimi i międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi, u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy preferowanym modelem postępowania jest leczenie okołoooperacyjne. Podejście to polega na wdrożeniu terapii systemowej jeszcze przed zabiegiem chirurgicznym (leczenie neoadjuwantowe), a następnie

jej kontynuowaniu po operacji (leczenie adjuwantowe/postneoadjuwantowe).

Dla pacjentek z grupy wysokiego ryzyka wznowy (definiowanego w wytycznych najczęściej jako obecność przerzutów w węzłach chłonnych [cecha N+], wielkość guza > 2 cm, stadium zaawansowania II–III lub brak ekspresji receptorów hormonalnych [ER-/HR-]), wytyczne zalecają zintensyfikowaną terapię. Jej kluczowe elementy to:

- **Podwójna blokada HER2:** w większości wytycznych u chorych z wysokim ryzykiem wznowy zaleca się (lub rekomenduje rozważenie) skojarzenie standardowej chemioterapii z tzw. podwójną blokadą receptorów HER2, czyli zastosowaniem **trastuzumabu z pertuzumabem**. Całkowity czas leczenia anty-HER2 powinien wynosić 1 rok.
- **Terapia pooperacyjna dostosowana do odpowiedzi guza, gdzie postępowanie w fazie adjuwantowej ściśle zależy od efektów leczenia przedoperacyjnego:**
 - Jeśli po operacji stwierdzono chorobę resztkową (RD), postępowaniem z wyboru jest zastosowanie monoterapii trastuzumabem emtanzyną (T-DM1).
 - Jeśli uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR), pacjentki powinny kontynuować podwójną blokadę (trastuzumab + pertuzumab) rozpoczętą przed operacją, aż do dopełnienia pełnego roku leczenia anty-HER2.

- **Przedłużony adjuwant:** U pacjentek z dodatnimi receptorami hormonalnymi (HR+) opcją do rozważenia po zakończeniu rocznej terapii celowanej jest przedłużone leczenie adjuwantowe neratynibem.

Niezaspokojone potrzeby kliniczne

Celem okołooperacyjnego leczenia wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi jest minimalizacja ryzyka wznowy nowotworu po leczeniu chirurgicznym, a ostatecznie – całkowite wyleczenie. **Restrykcyjne kryteria kwalifikacji obecnego programu lekowego do leczenia pertuzumabem w ramach terapii neoadjuwantowej oraz brak możliwości kontynuacji „podwójnej blokady” anty-HER2 w okresie pooperacyjnym, do dopełnienia roku terapii anty-HER2 powodują, że nie każda pacjentka może otrzymać leczenie adjuwantowe o intensywności adekwatnej do ryzyka wznowy.**

Obecnie w Polsce pacjentki z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych i dużym guzem mogą otrzymać tylko krótki kurs leczenia „podwójną blokadą” anty-HER2 (3-6 cykli) z udziałem pertuzumabu, w ramach terapii neoadjuwantowej. **Chore z guzem mniejszym niż 2 cm nie są uprawnione do refundacji pertuzumabu na żadnym etapie leczenia, podobnie jak pacjentki, u których jako pierwotne leczenie zastosowano zabieg chirurgiczny, bez wstępnego leczenia systemowego, a dodatni stan węzła chłonnego stwierdzono dopiero w badaniu patologicznym.** W przypadku chorych z N+, u których po leczeniu neoadjuwantowym nie uzyskano całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie (brak tpCR, tj. inwazyjna choroba resztkowa) możliwa jest intensyfikacja leczenia systemowego z zastosowaniem, pooperacyjnie, trastuzumabu

emtanzy. Pacjentki z N+ z tpCR, tj. bez choroby resztkowej po neoadjuwancie, są obecnie pozbawione opcji intensyfikacji leczenia pooperacyjnego, mimo danych obserwacyjnych wskazujących, że pomimo uzyskania odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe z udziałem leków anty-HER2 mają one nadal większe ryzyko wznowy, niż pacjentki bez zajętych wyjściowo węzłów chłonnych. W badaniu obserwacyjnym *O'Shaughnessy 2021* po 4 latach od leczenia chirurgicznego ryzyko nawrotu inwazyjnego nowotworu było u chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych ponad trzykrotnie wyższe niż u pacjentek bez cechy cN+ – pomimo uzyskania tpCR po optymalnym leczeniu neoadjuwantowym.

Szczególną uwagę zwraca ponadto profil demograficzny docelowej grupy chorych. Rak piersi HER2-dodatni występuje ze zwiększoną częstością u kobiet młodszych, a mediana wieku chorych w momencie diagnozy jest o około 5 lat niższa niż w ogólnej populacji chorych na ten nowotwór. Z tego względu choroba ta uderza w kobiety w wieku rozrodczym oraz w okresie ich największej aktywności zawodowej, w tym niejednokrotnie kobiety opiekujące się małymi dziećmi. **Progresja nowotworu i przedwczesna śmierć młodej kobiety wiążą się z bezpowrotną utratą średnio aż 20 lat oczekiwanego życia na każdą zmarłą pacjentkę.** Stanowi to niewyobrażalną stratę zarówno w wymiarze osobistym, rodzinnym, jak i z punktu widzenia całego społeczeństwa. Udostępnienie zintensyfikowanej terapii skojarzonej każdej chorej z wysokim ryzykiem wznowy we wczesnym stadium zaawansowania raka piersi jest kluczowe w zapobieganiu tym przedwczesnym zgonom.

Oceniana interwencja

Ocenianą (wnioskowaną) interwencję stanowi leczenie skojarzone pertuzumabem z trastuzumabem, podawanymi niezależnie (jako produkty lecznicze Perjeta® i Herceptin) lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego (produkt leczniczy Phesgo®).

Zastosowanie skojarzenia pertuzumabu z trastuzumabem jest podstawą nowoczesnego leczenia w tym obszarze. Jest ono oparte na synergistycznym działaniu tych dwóch przeciwciał **monoklonalnych**. Mechanizm ten opiera się na komplementarnym blokowaniu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2). Trastuzumab wiąże się z subdomeną IV zewnątrzkomórkowej domeny HER2, co hamuje przekazywanie sygnałów proliferacyjnych niezależnych od ligandów oraz aktywuje cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ADCC). Z kolei pertuzumab celuje w subdomenę II, która odpowiada za proces dimeryzacji receptorów. Dzięki temu pertuzumab zapobiega tworzeniu się heterodimerów HER2 z innymi receptorami z rodziny HER (takimi jak HER3, HER1 czy HER4), co jest kluczowe dla zablokowania najsilniejszych szlaków sygnałowych stymulujących wzrost nowotworu. **Połączenie obu leków zapewnia zatem pełniejszą, podwójną blokadę receptora HER2, co prowadzi do silniejszego zahamowania przeżycia i wzrostu komórek raka piersi w porównaniu do działania każdego z leków z osobna.**

Definicja populacji docelowej

Wnioskowana populacja chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi obejmuje

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

	Opisane na wstępie wnioskowane wskazanie wchodzi w zakres wskazania rejestracyjnego, tj. obejmuje chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy. Zgodnie z warunkami dopuszczenia do obrotu dla produktów leczniczych Perjeta® i Phesgo® w leczeniu raka piersi we wczesnym stadium są one wskazane do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym. Rozpatrywany problem decyzyjny dotyczy, zgodnie z zapisami wnioskowanego

programu, wskazania do leczenia adjuwantowego: „dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy (ChPL Perjeta, ChPL Phesgo). W punkcie 5.1 charakterystyki produktu leczniczego doprecyzowano, że w schemacie leczenia adjuwantowego „pacjenci z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi zagrożeni wysokim ryzykiem nawrotu są definiowani jako pacjenci z zajęciem węzłów lub brakiem receptorów hormonalnych” (ChPL Perjeta, ChPL Phesgo). **Wysokie ryzyko wznowy u pacjentek kwalifikujących się do programu lekowego wynika z agresywności HER2-dodatniego raka piersi oraz wysokiego stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu: definiowanym przede wszystkim poprzez zajęcie węzłów chłonnych (N+).** Jak wynika z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych jest to populacja powszechnie wskazywana w aktualnych międzynarodowych i zagranicznych wytycznych klinicznych jako właściwa do leczenia podwójną blokadą HER2 (trastuzumab + pertuzumab przez rok) w leczeniu okołoperacyjnym.

Dodatkowy warunek kwalifikacji do programu w postaci konieczności uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) na wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe z udziałem trastuzumabu i pertuzumabu również wynika z aktualnych zaleceń postępowania klinicznego, różniujących wybór protokołu leczenia adjuwantowego w zależności od odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe tak, że dla chorych, które odpowiedziały na terapię anti-HER2 stosowaną w neoadjuwancie (pCR) zalecana jest jej kontynuacja pooperacyjnie, natomiast u pacjentek z chorobą resztkową (brak pCR) wskazane jest zastosowanie monoterapii trastuzumabem emtanzyną. Zatem u chorych z wysokim ryzykiem wznowy, u których zalecane jest skojarzenie

przedoperacyjnej chemioterapii z trastuzumabem i pertuzumabem (terapia obecnie refundowana), w przypadku uzyskania pCR zalecane jest kontynuowanie podwójnej blokady HER2 w leczeniu adjuwantowym (terapia wnioskowana). **Opisany warunek programu jest spójny z zaleceniami stosowania produktów leczniczych Perjeta® i Phesgo® zawartymi w ChPL.**

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 zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Obecnie w ramach terapii neoadjuwantowej chore mogą być leczone skojarzeniem pertuzumabu z trastuzumabem i chemioterapią jedynie w przypadku zajęcia węzłów chłonnych (N+) i średnicy guza >20 mm lub terapią skojarzoną trastuzumabem i chemioterapią, przy obecności N+ i guzach o mniejszej średnicy. Z kolei pacjentki, u których na etapie przedoperacyjnym nie wykryto cechy N+ nie mają możliwości zakwalifikowania do leczenia neoadjuwantowego i jedyną opcją ich leczenia jest postępowanie chirurgiczne. Niemniej jednak w grupie tej często cecha N+ jest potwierdzana na podstawie

pooperacyjnego badania patomorfologicznego, co powoduje, że pacjentki te można zakwalifikować jako chore o zwiększonym ryzyku wznowy. We wszystkich tych grupach w postępowaniu adjuwantowym finansowana jest terapia adjuwantowa trastuzumabem.

Wnioskowana technologia medyczna to terapia skojarzona pertuzumabem z trastuzumabem prowadzona z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego Phesgo® (pertuzumab/trastuzumab FDC) lub produktem leczniczym Perjeta® zawierającym pertuzumab IV w skojarzeniu z odrębnym preparatem zawierającym trastuzumab (w postaciach aktualnie stosowanych w polskiej praktyce klinicznej). Proponowane wskazanie refundacyjne dla terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem dotyczy leczenia adjuwantowego u dorosłych chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy. W przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, wnioskowana interwencja będzie stanowić kolejną opcję leczenia adjuwantowego, stosowaną w tym samym miejscu postępowania terapeutycznego co obecnie finansowany ze środków publicznych trastuzumab.

Wytyczne praktyki klinicznej (m.in. St Gallen, ESMO, NCCN, AGO czy ASCO) podobnie pozycjonują terapię trastuzumabem i trastuzumabem z pertuzumabem w leczeniu okołoperacyjnym. Wskazują one, że standardem jest roczne stosowanie leczenia anty-HER2, przy czym u pacjentek z wyodrębnionej subpopulacji o wysokim ryzyku wznowy (definiowanym w wytycznych przede wszystkim jako obecność zajętych węzłów chłonnych – cecha N+) rekomenduje się rozważenie lub rutynowe zastosowanie podwójnej blokady HER2, czyli skojarzenia trastuzumabu z pertuzumabem.

Wobec powyższego za komparator właściwy dla wnioskowanej terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem lekiem Phesgo® lub Perjeta® uznano leczenie trastuzumabem.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem, w leczeniu adjuwantowym, u dorosłych chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy. 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*):**

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi
- rak HER2-dodatni – udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik 3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH)
- stadium zaawansowania nowotworu – rak wczesny (stadium I-III, w tym rak miejscowo zaawansowany i zapalny), oraz:

- w przypadku zastosowania systemowego leczenia przedoperacyjnego (w tym zawierającego terapię anty-HER2): jeśli obecny był przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych (cN+) oraz w materiale pooperacyjnym uzyskana jest całkowita odpowiedź patologiczna definiowana jako tpCR (ypT0/isN0)
- w przypadku wyłącznie leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) jeśli stwierdzona jest obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych na podstawie badania pooperacyjnego (pN+)

W przypadku nieodnalezienia badań z randomizacją przeprowadzonych w populacji chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych (cN+ po neoadjuwancie lub pN+ w przypadku pacjentek leczonych chirurgicznie bez uprzedniej chemioterapii neoadjuwantowej) dopuszczano włączenie badań przeprowadzonych w szerszej populacji chorych z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi, o ile w ocenie skuteczności wyodrębniono wyniki dla subpopulacji z, odpowiednio, cN+ lub pN+.

W przypadku nieodnalezienia badań z randomizacją przeprowadzonych w populacji chorych z cN+ po neoadjuwancie oraz tpCR dopuszczano włączenie badań przeprowadzonych w szerszej populacji chorych (bez względu na odpowiedź patologiczną, o ile nie wykluczano chorych z tpCR).

W ocenie bezpieczeństwa dopuszczano badania/dane uzyskane w szerszej populacji chorych z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi (o ile nie wykluczano chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych).

- przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) co najmniej 50%
- sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):**
 - leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi pertuzumabem [P] w skojarzeniu z trastuzumabem [T] (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią (jeśli nie była stosowana przed operacją) [CTH]
 - całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (w przypadku rozpoczęcia leczenia systemowego przedoperacyjnie - neoadjuwant i adjuwant łącznie) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie
 - dawkowanie zgodne z ChPL produktów leczniczych zawierających pertuzumab (Per-

jeta®) i trastuzumab (Herceptin® lub produkty biopodobne zarejestrowane do stosowania w Polsce) lub produktu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab (Phesgo®)

- w leczeniu okołoperacyjnym mogły być również stosowane standardowe leczenie hormonalne i/lub radioterapia (odpowiednio do wskazań)
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem (+/- placebo) [T] i chemioterapią (jeśli nie była stosowana przed operacją) [CTH]
 - całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie
 - dawkowanie zgodne z ChPL produktów leczniczych zawierających trastuzumab (Herceptin® lub produkty biopodobne zarejestrowane do stosowania w Polsce)
 - w leczeniu okołoperacyjnym mogły być również stosowane standardowe leczenie hormonalne i/lub radioterapia (odpowiednio do wskazań)

W przypadku badań z nieodpowiednim komparatorem lub bez grupy kontrolnej do analizy włączano dane z grupy/kohorty poddanej ocenianej interwencji.

- **Punkty końcowe (O, z ang. *Outcomes*):**
 - skuteczność: przeżycie całkowite (OS) / śmiertelność; przeżycie wolne od (lub czas do): choroby (nowotworowej), inwazyjnej lub ogółem (tj. z uwzględnieniem raka *in situ*), wznowy (raka piersi), inwazyjnej lub ogółem (tj. z uwzględnieniem raka *in situ*),

zdarzeń związanych z chorobą (nowotworową); jakość życia / PROs

- bezpieczeństwo

W przypadku badań, w których pacjentki z wyjściowo zajęтым/i węzłem/ami chłonnym/i stanowiły podgrupę, do analizy ekstrahowano wyniki uzyskane w tej podgrupie oraz w populacji ITT badania.

W przypadku badań obejmujących etapy neoadjuwan-tu i adjuwantu (postneoadjuwantu) do analizy ekstrahowano wyniki oceny obejmującej etap adjuwantowy (w tym wyniki całej terapii wczesnego raka piersi) oraz okresu obserwacji po zakończeniu leczenia

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**
 - badania kliniczne (z randomizacją i bez randomizacji, z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej; w tym pragmatyczne i postmarketingowe) i badania obserwacyjne (w tym rejestrowe), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo
 - okres obserwacji (mediana): co najmniej 5 lat.

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* i *ChPL Perjeta*.

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem 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).

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).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Phesgo® lub Perjeta® stosowanym w skojarzeniu z trastuzumabem jako świadczenia gwarantowanego, re-

fundowanego 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 terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem. 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 przyjmować 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 prezentowanej analizy jest zaproponowanie kierunku oraz zakresu analizy klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia, na potrzeby oceny zasadności finansowania terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem, w leczeniu adjuwantowym, u dorosłych chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy.

Przedmiotem analizowanego wniosku refundacyjnego jest terapia realizowana poprzez zastosowanie:

- preparatu zawierającego pertuzumab do wlewów dożylnych (IV, ang. *intravenous*), w skojarzeniu z odrębnym preparatem zawierającym trastuzumab (w postaciach aktualnie stosowanych w polskiej praktyce klinicznej) – ocena produktu leczniczego Perjeta®

lub

- jednego preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach (FDC, ang. *fixed-dose combination*), w postaci do wstrzyknięć podskórnych (SC, ang. *subcutaneous*) – ocena produktu leczniczego Phesgo®.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, wysokie ryzyko wznowy zdefiniowano jako obecność zajętego węzła chłonnego.

2 Opis problemu zdrowotnego

Rak piersi jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego (Krzakowski 2025).

W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rak piersi jest oznaczony kodem C50. Szczegółowe informacje dotyczące kodowania nowotworu złośliwego piersi wg klasyfikacji ICD-10 i 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 ryzyka zachorowania. Czynniki większego ryzyka zachorowania na raka piersi zebrano w tabeli poniżej.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 1. Czynniki większego ryzyka zachorowania na raka piersi (Krzakowski 2025).

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

2.2.1 Badania diagnostyczne

Podjęzienie raka piersi jest stawiane 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 2025).

W procesie diagnozy raka piersi wykonuje się ponadto następujące badania (Krzakowski 2025):

- (1) Mammografia (MMG) – podstawowe badanie służące do rozpoznawania raka piersi. Wykonywana w 2 projekcjach: skośnej i kranio-kaudalnej. Czułość i swoistość standardowej mammografii zwiększają zastosowanie warstwowych obrazów (tzw. tomosynteza) lub wzmocnienie kontrastowe z użyciem kontrastującego preparatu jodowego.

- (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%), wykonywane 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. 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.
- (5) Badania molekularne – badania immunohistochemiczne, umożliwiające określenie podtypu molekularnego raka piersi, stanowiącego podstawę indywidualizacji nowoczesnego leczenia systemowego.
- (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.

2.2.2 Stopnie zaawansowania klinicznego

Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM (*Krzakowski 2025*). W 2025 roku Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (UICC; ang. *Union for International Cancer Control*) opublikowano 9. edycję klasyfikacji TNM dla raka piersi, z rekomendacją jej implementacji od 1 stycznia 2026 roku (*UICC 2025*). Do czasu pełnego jej wdrożenia w polskiej praktyce klinicznej stosowana jest 8. edycja TNM z 2017 roku (z późniejszymi zmianami) – patrz: tabela poniżej.

Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (edycja 8. TNM z 2017 r.) (*Krzakowski 2025*).

TNM	Anatomiczny stopień zaawansowania [^]	Opis
Tis, N0, M0	0 (<i>in situ</i>)	
T1, N0, M0	I (stadium miejscowe)	Cecha T: T0 – nie stwierdza się guza pierwotnego 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]) 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) T2 – guz >2 cm i ≤5 cm
T0, N1mi, M0		
T1, N1mi, M0		
T0, N1, M0	II (stadium regionalne wczesne)	
T1, N1, M0		
T2, N0, M0		

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

TNM	Anatomiczny stopień zaawansowania [^]	Opis
T2, N1, M0 T3, N0, M0	IIB	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)*
T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0	III (stadium regionalne późne)	T4a – naciekanie ściany klatki piersiowej (naciekanie mięśni piersiowych nie oznacza naciekania ściany klatki piersiowej) T4b – naciekanie skóry (bez obrazu raka zapalnego) T4c – łącznie obecność cech charakteryzujących T4a i T4b T4d – obraz raka zapalnego
T4, N0-2, M0	IIIB	
T1-4, N3, M0	IIIC	Cecha N: N0 – nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych (przy wycięciu ≥10 węzłów chłonnych) N1 – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły ruchome (N1mi – mikroprzerzut [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)
T1-4, N1-3, M1	IV (stadium uogólnione)	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 (patrz: rozdz. 2.2.5);

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

2.2.3 Typy histologiczne

Około 20% przypadków raka piersi stanowi rak przedinwazyjny – przewodowy (DCIS) i zrazikowy (LCIS); pozostałe ok. 80% stanowią raki inwazyjne (Krzakowski 2025).

Wśród inwazyjnych (naciekających) raków piersi 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 (PTOK 2020). W tabeli poniżej przedstawiono jednostki chorobowe zaliczane do kategorii „naciekających raków piersi” w aktualnej, piątej edycji klasyfikacji guzów piersi WHO (WHO 2019, za: PTOK 2020).

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

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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Jednostka chorobowa	Kod ICD-O*
Rak onkocytny	
Rak bogatotłuszczowy	
Rak bogatoglikogenowy	
Rak łojowy	
Rak zrazikowy NOS	8520/3
Rak cewkowy	8211/3
Rak sitowaty NOS	
Gruzołakorak śluzowy	8480/3
Torbielakogruzołakorak śluzowy NOS	
Rak mikrobrodawkowy naciekający piersi	8507/3
Gruzołakorak 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 (PTOK 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: PTOK 2020).

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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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

2.2.4 Podtypy molekularne

Na podstawie oceny ekspresji genów wyróżnia się 5 biologicznych podtypów raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER2, bazalny i „typu normalnej piersi”. W praktyce klinicznej podtypy biologiczne zastępuje się surogatami opartymi na kryteriach patomorfologicznych, tj. oceną podtypu molekularnego raka piersi. Określenie podtypu molekularnego raka piersi jest możliwe po wykonaniu oceny tzw. surogatów immunohistochemicznych, które obecnie stanowią: status receptorów estrogenowych (ER; ang. *estrogen receptor*) i progesteronowych (PgR; ang. *progesterone receptor*), indeks proliferacyjny (Ki67) oraz status receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (HER2; ang. *human epidermal receptor 2*) (PTOK 2020, Marszałek 2024). Na podstawie 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. W przypadku wznowy lub progresji raka piersi zalecane jest powtórne przeprowadzenie oceny stanu receptorów, ponieważ w trakcie progresji nowotworu stan ten może ulec zmianie (PTOK 2020).

Tabela 5. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie surogatów immunohistochemicznych (PTOK 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

Jak zaznaczono w tabeli powyżej, populację docelową przedmiotowego wniosku o refundację stanowią pacjentki z rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi HER2-dodatniego. 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).

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 (ratio)</i>	Interpretacja
<4	<2	Wynik UJEMNY
≥4 ale <6	<2	Wynik UJEMNY

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Liczba kopii <i>HER2</i>	Proporcja liczby kopii <i>HER2/CEP17 (ratio)</i>	Interpretacja
≥ 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 <i>HER2</i> z wykorzystaniem badań IHC oraz ISH		
Zasady formułowania wyniku oznaczenia <i>HER2</i> 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- <i>low</i>
HER2 2+	Wynik ujemny	HER2- <i>low</i>
HER2 2+	Wynik dodatni	HER2-DODATNI
HER2 3+	Nie ma wskazań do wykonania	HER2-DODATNI
Zasady formułowania wyniku oznaczenia <i>HER2</i> z wykorzystaniem badań IHC i ISH – wersja z uwzględnieniem zasad formułowania wyniku w zależności od liczby kopii <i>HER2</i> oraz ratio <i>HER2/CEP17</i>		
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- <i>low</i>
HER2 2+	Ratio <i>HER2/CEP17</i> < 2	HER2- <i>low</i>
HER2 2+	Ratio <i>HER2/CEP17</i> < 2, ale liczba kopii <i>HER2</i> ≥ 6	HER2-DODATNI
HER2 2+	Ratio <i>HER2/CEP17</i> > 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.

2.2.5 Grupy prognostyczne

Kategoria „grup prognostycznych” w klasyfikacji Amerykańskiego Komitetu do Spraw Raka (AJCC; ang. *American Joint Committee on Cancer*), edycja 8., łączy wyniki oceny anatomicznej rozległości guza (T, N, M) z cechami biologicznymi nowotworu – stopniem złośliwości histologicznej oraz markerami immunohistochemicznymi (status receptorów ER, PgR i HER2) (*Chmielik 2017*).

W tabeli zamieszczono kryteria wspomnianej oceny dla raka piersi HER2-dodatniego. Wartość prognostyczną wyróżnionych stopni określono na podstawie badań w populacjach chorych na raka piersi w większości leczonych systemowo z zastosowaniem odpowiednich terapii hormonalnych i/lub chemioterapii, w tym leczenia celowanego anty-HER2 (*NCCN 4.2025 PL*).

Tabela 9. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi, z uwzględnieniem innych czynników prognostycznych – ocena przed leczeniem (*AJCC 2017, za: NCCN 4.2025 PL*).

TNM	Stopień złośliwości (G)	HER2+		Stopień zaawansowania (grupa prognostyczna)
		ER	PgR	
Tis, N0, M0	Dowolny	Dowolny	Dowolny	0
T1*, N0, M0 T0, N1mi, M0 T1*, N1mi, M0	G1	+	+	IA
		–	–	
	G2	+	+	
		–	–	
	G3	+	+	
		–	–	
T0, N1**, M0 T1*, N1**, M0 T2, N0, M0	G1	+	+	IB
		–	+	IIA
	G2	+	+	IB
		–	+	IIA
	G3	+	+	IB
		–	–	IIA
	G3	+	+	IB
		–	–	IIA

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

TNM	Stopień złośliwości (G)	HER2+		Stopień zaawansowania (grupa prognostyczna)
		ER	PgR	
T2, N1***, M0 T3, N0, M0	G1	–	+	
		+	–	IB
		–	+	IIA
		–	–	IIB
	G2	+	+	IB
		–	–	IIA
		–	–	IIB
		+	+	IB
	G3	–	–	IIB
		+	+	
		–	–	
		+	+	
T0, N2, M0 T1*, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1***, M0 T3, N2, M0	G1	+	+	IIA
		–	–	IIIA
		–	–	
		+	+	IIA
	G2	–	–	IIIA
		–	–	
		+	+	IIB
		–	–	
	G3	–	–	IIIA
		+	+	
		–	–	
		+	+	
T4, N0, M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 Dowolne T N3 M0	G1	+	+	
		–	–	IIIB
		–	–	
		+	+	IIIA
	G2	–	–	
		–	–	
		+	+	IIIB
		–	–	
	G3	+	+	
		–	–	
		–	–	
		+	+	
Dowolne T i N M1	Dowolny	Dowolny	Dowolny	IV

* z uwzględnieniem T1mi;

** bez uwzględnienia N1mi;

*** z uwzględnieniem N1mi

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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

krwawienia może dojść do przyspieszonej śmierci. W przypadku dłuższego przeżycia pojawiają się przerzuty odległe (Krzakowski 2025).

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 2025).

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

Tabela 10. Najważniejsze czynniki rokownicze w raku piersi (PTOK 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 jest negatywnym czynnikiem rokowniczym oraz wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2. Wśród czynników istotnie obciążających rokowanie uwzględnia się także obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy (Pan 2017, PTOK 2020) – jest to cecha wymagana, jak kryterium kwalifikacji do programu, u chorych w docelowej populacji wniosku o refundację rozpatrywanego leczenia adjuwantowego.

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. Należy jednak podkreślić, że dane te pochodzą z okresu, gdy leki blokujące szlak HER2 nie były jeszcze stosowane w praktyce klinicznej.

W przypadku raka HER2-dodatniego niekorzystne rokowanie uległo poprawie dzięki rozwojowi terapii anty-HER2 (*Joensuu 2006, Dawood 2010, Tapia 2023*). Wprowadzenie trastuzumabu stanowiło niekwestionowany przełom i zmieniło przebieg naturalny raka HER2-dodatniego, w którym przeżycie stało się podobne jak w raku HER2-ujemnym (*Dawood 2010*). Niemniej, pomimo istotnej poprawy skuteczności leczenia HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium, względem samej chemioterapii i leczenia lokoregionalnego, istotny odsetek chorych leczonych okołoperacyjnie trastuzumabem (ok. 30%) nadal doświadczało wznowy nowotworu (*EMA 2018, Cameron 2017*).

Znaczącym krokiem w kierunku dalszej poprawy rokowania chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi było dodanie do systemowego leczenia przedoperacyjnego drugiego, działającego komplementarnie przeciwciała anty-HER2 – pertuzumabu (3-6 cykli, u chorych z wysokim ryzykiem wznowy) oraz adjuwantowego leczenia trastuzumabem emtanzyną (koniugat przeciwciała i leku cytotoksycznego) jako opcji ratunkowej dla chorych, u których nie udało się uzyskać całkowitej odpowiedzi patologicznej na leczenie neoadjuwantowe anty-HER2. Niemniej, jak wykazano we współczesnej kohorcie pacjentek leczonych neoadjuwantowo trastuzumabem i pertuzumabem, pacjentki z wyjściowo zajętymi węzłami chłonnymi mają podwyższone ryzyko wznowy nawet w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej na leczenie neoadjuwantowe (*O'Shaughnessy 2021*). Dalsze, szczegółowe dane dotyczące rokowania i niezaspokojonych potrzeb klinicznych w docelowej populacji chorych na wczesnego raka HER2-dodatniego z wyjściową cechą N+ przedstawiono w rozdziale 2.9.

2.4 Obraz kliniczny

Początkowy obraz raka piersi nierzadko jest bezobjawowy, a rozpoznanie schorzenia jest stawiane na podstawie badań obrazowych i histopatologicznych. Wraz z zaawansowaniem choroby pojawiają się objawy podmiotowe i przedmiotowe; do typowych objawów należą (*Krzakowski 2025*):

- 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 gruczolę sutkowego, co skutkuje obrzękiem, zaczerwienieniem i ociepleniem okolicy piersi. Część chorych skarży się na ból mięśniowo-szkieletowy. Dane literaturowe wskazują ponadto 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

Chorzy 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 z 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

Na raka piersi chorują prawie wyłącznie kobiety; rak piersi u mężczyzn stanowi około 1% ogółu zachorowań na ten nowotwór (*PTOK 2020*).

Obecnie rak piersi jest drugim, po raku płuca, najczęstszym¹ nowotworem złośliwym na świecie u obu płci, oraz najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u kobiet. W 2022 roku zdiagnozowano ponad 2 miliony 296 tys. nowych przypadków, co stanowiło 11,5% nowotworów złośliwych rozpoznanych u obu płci i 23,8% – u kobiet. W tym samym roku na świecie odnotowano ponad 666 tys. zgonów spowodowanych rakiem piersi i rak ten był pierwszą pod względem częstości przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego wśród kobiet. Chorobowość 5-letnią oszacowano na ponad 8 milionów osób

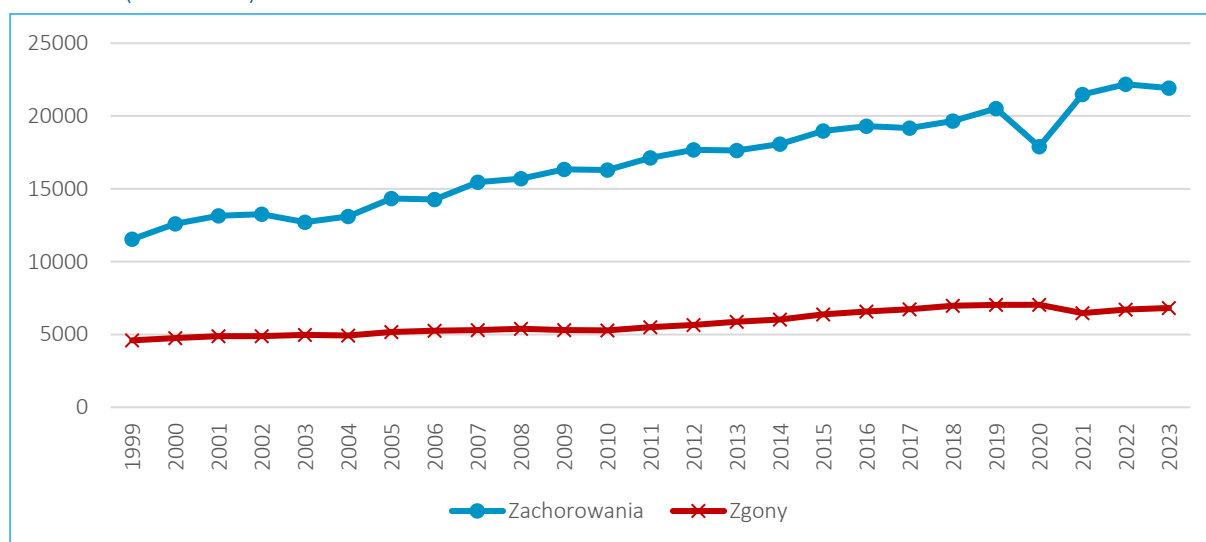
¹ W rankingach GLOBOCAN 2022 najczęstszych rozpoznań i przyczyn zgonów nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry uwzględniano w kategorii „inne”

z rozpoznaniem raka piersi na świecie, co oznacza, że na raka piersi choruje 209 osób na 100 000 (GLOBOCAN 2022a).

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 kilkakrotnie 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 2023 r. rak piersi był pierwszym pod względem zachorowalności oraz drugim pod względem umieralności nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet w Polsce. W roku 2023 w populacji kobiet w Polsce surowy współczynnik zapadalności na raka piersi wyniósł 111,46 na 100 tys., a surowy współczynnik umieralności na raka piersi – 34,68 na 100 tys. (KRN 2025). Łącznie u obu płci w 2023 roku zarejestrowano 21 924 nowych zachorowań na raka piersi i 6 827 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 1999-2023.

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi w Polsce (w latach 1999-2023), u obu płci (KRN 2025).



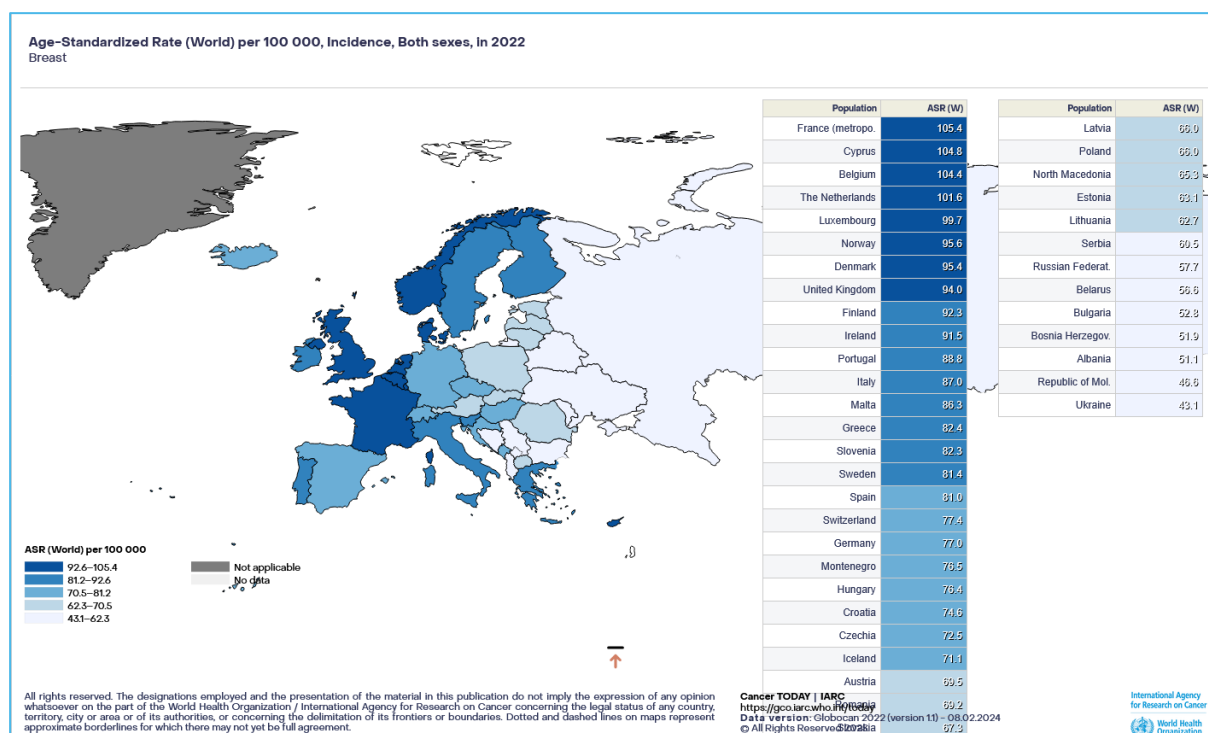
Na rycinach poniżej zaprezentowano dane umożliwiające ocenę sytuacji epidemiologicznej raka piersi w Polsce na tle innych krajów europejskich, na podstawie danych GLOBOCAN 2022. Przy stosunkowo

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

niskim, jak na kraj europejski, współczynnika zapadalności Polska należy do czołówki państw o najwyższej umieralności na ten nowotwór.

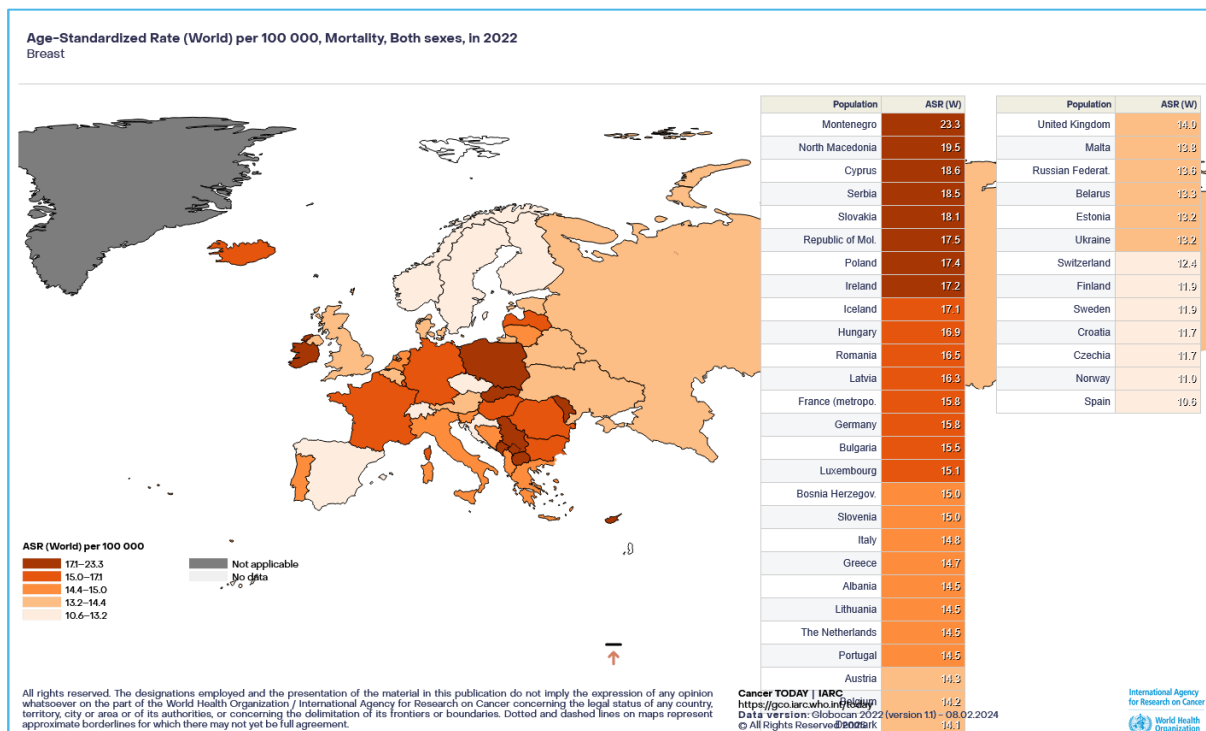
Rycina 1. Zachorowalność na raka piersi w Polsce na tle innych krajów europejskich (GLOBOCAN 2022b).



Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Rycina 2. Umieralność na raka piersi w Polsce na tle innych krajów europejskich (GLOBOCAN 2022b).



W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia) ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej populacji docelowej programu, z uwzględnieniem szczegółowych kryteriów kwalifikacji. Oszacowanie przewidywanej populacji wnioskowanego programu lekowego zaprezentowano w rozdziale 5.

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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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).

Zgodnie z najnowszym raportem ZUS, dotyczącym absencji chorobowej w 2024 roku, nowotwór złośliwy piersi (C50) był przyczyną 1 444,9 tys. dni niezdolności do pracy. Rak piersi znalazł się jako jedyny nowotwór, w rankingu 30 jednostek chorobowych powodujących najdłuższą absencję chorobową z tytułu choroby własnej kobiet ubezpieczonych w ZUS (Karczewicz 2025).

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. W kategorii kosztów bezpośrednich najwięcej wydatków poniesiono 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 społeczne 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

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 chłonного wartowniczego). Wspomniane składowe leczenia są dobierane niezależnie, w zależności od zaawansowania choroby i innych czynników (Krzakowski 2025).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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. 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. 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 2025).

Leczenie oszczędzające pierś (BCT; ang. *breast conserving treatment*) polega na wycięciu guza nowotworowego w granicach tkanek zdrowych oraz biopsji węzła chłonnego wartowniczego lub usunięciu układu chłonnego dołu pachowego. Wszystkie 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 2025).

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 2025).

Radioterapia

Radioterapię stosuje się pooperacyjnie (radioterapia uzupełniająca) w miejscowo zaawansowanych stadiach nowotworu, gdy nie ma pewności co do doszczętności resekcji, oraz po BCT. Wskazaniami do radioterapii uzupełniającej są przerzuty w ≥ 4 węzłach chłonnych, średnica usuniętego guza >5 cm oraz obecność komórek nowotworowych w linii cięcia. W przypadku młodszych pacjentek oraz przy współistnieniu innych niekorzystnych czynników można rozważyć napromienianie przy mniejszej liczbie zajętych węzłów chłonnych. Rezygnację z radioterapii można rozważyć po BCT u starszych chorych oraz w przypadku wysokozróżnicowanego raka przewodowego. Radioterapię paliatywną stosuje się w przypadku przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub w kościach (przeciwbólowo) oraz zespołów uciskowych spowodowanych zmianami nowotworowymi (Krzakowski 2025).

Leczenie systemowe

Uzupełniające leczenie systemowe stosowane jest prawie u wszystkich chorych w celu zniszczenia wykrywalnych mikroprzerzutów. Coraz częściej stosuje się leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe), głównie w celu zwiększenia odsetka pacjentów kwalifikujących się do BCT. W przypadku agresywnych podtypów – raka trójjemnego (TNBC) i HER2-dodatniego – celem leczenia neoadjuwantowego jest ocena wrażliwości guza na leczenie oraz zidentyfikowanie pacjentek z tzw. chorobą resztkową, aby móc zintensyfikować u nich leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) (Leon-Ferre 2021).

Raport patologiczny w przypadku wycięcia inwazyjnego raka piersi obejmuje takie elementy, jak wynik badania makroskopowego i mikroskopowego, ocena marginesów chirurgicznych i stanu węzłów chłonnych, ocena w klasyfikacji pTNM i wynikający z niej stopień zaawansowania oraz wynik oceny markerów czynników predykcyjnych i prognostycznych (PTOK 2020). Jeśli zabieg chirurgiczny poprzedzało leczenie systemowe (neoadjuwant), w pooperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania należy podać cechę y (ypTNM) (Jassem 2018). Ocena ypT0 oznacza całkowitą odpowiedź patologiczną na leczenie systemowe w piersi (odpowiedź guza pierwotnego; w przypadku obecności wyłącznie raka *in situ*: ypT0/is), natomiast ypN0 - brak zajęcia węzłów chłonnych po leczeniu neoadjuwantowym. Ocena ypTNM nie pozwala jednak na rozróżnienie pomiędzy chorymi, u których zmiana lub przerzut w węzle chłonnym były obecne przed leczeniem systemowym i odpowiedziały na zastosowane leczenie, a pacjentkami, u których guz

pierwotny lub przerzut w węźle chłonny nie były obecne wyjściowo (i stan ten nie uległ zmianie do momentu leczenia operacyjnego; *Pinder 2007*). W związku z tym w przypadku pacjentek, które otrzymały przedoperacyjne leczenie systemowe raport patomorfologiczny zawiera dodatkowo ocenę odpowiedzi na leczenie, polegającą na określeniu stopnia remisji guza w gruczole piersiowym oraz węzłach chłonnych.

System oceny odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe powinien uwzględniać szczegółową ocenę raka naciekającego, raka *in situ* i zmian w węzłach chłonnych po leczeniu (*Jassem 2018*). Najczęściej stosowane są systemy oceny według Pinder i RCB (*Residual Cancer Burden*; kalkulator dostępny online na stronie MDACC: <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3> [ostatni dostęp w dniu 19.03.2026 r.]). W tabeli przedstawiono system oceny odpowiedzi wg Pinder (*Pinder 2007*, za: *Jassem 2018*).

Tabela 11. Ocena odpowiedzi na leczenie systemowe w raku piersi według Pinder (*Pinder 2007*, za: *Jassem 2018*).

Ocena odpowiedzi na leczenie systemowe wg Pinder	
Pierś	
1.	Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR): (1) bez resztkowego raka lub (2) bez resztkowego raka naciekającego, ale z obecnością raka <i>in situ</i>
2.	Częściowa odpowiedź patologiczna (pPR): (1) minimalna choroba resztkowa (< 10% nowotworu resztkowego) lub (2) odpowiedź z obecnością 10–50% przetrwałego utkania raka lub (3) > 50% przetrwałego utkania raka z obecnymi cechami uszkodzenia po leczeniu
3.	Bez cech odpowiedzi na leczenie (pNR)
Węzły chłonne	
1.	Bez przerzutów i bez zmian związanych z leczeniem
2.	Bez przerzutów, ale widoczne cechy odpowiedzi na leczenie
3.	Obecne przerzuty, ale z cechami odpowiedzi na leczenie
4.	Obecne przerzuty i bez cech odpowiedzi na leczenie

Ponadto, ze względu na zróżnicowanie systemów stosowanych w ocenie odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe, Europejska Agencja ds. Leków (EMA - *European Medicines Agency*) oraz Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. *U. S. Food And Drug Administration*) sformułowały zalecenia dotyczące definicji całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR, ang. *pathologic Complete Response*), która powinna być stosowana w badaniach klinicznych mających stanowić podstawę rejestracji terapii neoadiuwantowych dla chorych na raka piersi. Zgodnie z zaleceniami EMA i FDA punkt końcowy w postaci pCR

powinien być zdefiniowany poprzez nieobecność inwazyjnego raka zarówno w piersi, jak i w węzłach chłonnych, dopuszczalna jest natomiast obecność raka *in situ* - ypT0/is ypN0 (EMA 2016, FDA 2014) [odpowiedź określana również skrótem tpCR, z ang. *total pathologic Complete Response*].

Chemioterapia w leczeniu raka piersi ogółem odgrywa obecnie mniejszą rolę z powodu wprowadzenia leczenia hormonalnego, jednak w przypadku raków HER2-dodatnich chemioterapię stosuje się rutynowo w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem (leki anty-HER2). Wskazania do chemioterapii zależą od współistnienia czynników zwiększonego ryzyka nawrotu, takich jak 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 , rak trójjemny. Hormonoterapię można stosować u chorych z potwierdzoną ekspresją receptorów ER lub PgR 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. Coraz więcej doniesień wskazuje ponadto na skuteczność stosowania samej hormonoterapii także u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych. Chore na raka piersi HER2-dodatniego powinny otrzymywać w ramach uzupełniającego postępowania okołooperacyjnego leki anty-HER2 w skojarzeniu z chemioterapią lub hormonoterapią w zależności od stanu receptorów hormonalnych. Okołooperacyjne leczenie anty-HER2 (tj. łącznie przed operacją i po niej) powinno być prowadzone przez 12 miesięcy. W leczeniu okołooperacyjnym raków trójjemnych potwierdzoną wartość ma immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią, a u chorych z mutacją genów *BRCA* – zastosowanie inhibitorów PARP (Krzakowski 2025).

Leczenie systemowe chorych na raka piersi w stadium uogólnionym w wielu przypadkach chorych w do-
brym stanie ogólnym 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, hor-
monoterapia, a u chorych z rakiem HER2-dodatnim stosuje się trastuzumab w skojarzeniu z chemio-
terapią (w 1 linii leczenia – w skojarzeniu z pertuzumabem i z docetakselem). W kolejnych liniach leczenia
można stosować lapatynib 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 wielu chorych w stadium uogólnionym stosuje się hormonoterapię (pod warunkiem dodatniego stanu ER lub PgR). 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 cyklozależnych. Skuteczność hormonoterapii można ponadto zwiększyć poprzez jej skojarzenie z inhibitorem PARP, szczególnie u chorych z patogennymi mutacjami *BRCA* (Krzakowski 2025).

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 rozsiałego 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 trójujemnego 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 2025).

2.8.2 Przegląd wytycznych klinicznych leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi

Przeprowadzone wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej miało na celu zidentyfikowanie interwencji zalecanych do stosowania w okołoperacyjnym leczeniu systemowym dorosłych chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy (określonym poprzez zajęcie węzłów chłonnych [N+]). Uwzględniono dokumenty opublikowane przez polskie, europejskie lub północnoamerykańskie towarzystwa/stowarzyszenia lub organizacje o ugruntowanej pozycji. Z uwagi na brak odniesienia do polskiej praktyki klinicznej, pominięto dokumenty odnoszące się do regionów Azji, Afryki i Ameryki Południowej. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w latach 2020-2026, a w przypadku zaleceń krajowych polskich nie zastosowano ograniczenia czasowego. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.03.2026 r.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

W dokumentach włączonych do przeglądu poszukiwano zaleceń dotyczących leczenia pooperacyjnego (adjuwantu), w tym także u chorych, u których leczenie systemowe prowadzono już przed operacją i jest kontynuowane pooperacyjnie (postneoadjuwant). Z uwagi na związek z rozpatrywanym problemem decyzyjnym (w ramach wnioskowanego wskazania refundacyjnego część populacji będzie otrzymywać rozpatrywaną interwencję jako kontynuację przedoperacyjnego leczenia systemowego) wynotowywano także ogólne zalecenia dotyczące wyboru podejścia w systemowym leczeniu okołooperacyjnym (adjuwant vs neoadjuwant vs neoadjuwant + postneoadjuwant) w rozpatrywanej populacji chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy.

W większości wytycznych wyodrębniono subpopulację chorych z wysokim ryzykiem wznowy, u których należy rozważyć (jako opcję – St Gallen 2025, ESMO 2024, NCCN 2025/2026, SEOM-GEICAM-SOLTI 2025, ASCO 2020) lub zastosować rutynowo (AGO 2025, HRe2cure 2020) **skojarzenie standardowej chemioterapii z rocznym leczeniem anty-HER2 trastuzumabem z pertuzumabem (tzw. „podwójna blokada HER2”)**. **Wysokie ryzyko wznowy uzasadniające zastosowanie podwójnej blokady HER2 (trastuzumab + pertuzumab), w odniesieniu do chorych na raka HER2-dodatniego we wczesnym stadium definiowane jest jako obecność zajętych węzłów chłonnych – cecha N+** (ESMO 2024, NCCN 2025/2025, AGO 2025, SEOM-GEICAM-SOLTI 2025, ASCO 2025) i/lub brak ekspresji receptorów estrogenowych lub estrogenowych i progesteronowych – cecha ER- lub HR- (ESMO 2024, HRe2cure 2020, SEOM-GEICAM-SOLTI 2025) lub też szerzej - jako stadium zaawansowania klinicznego II lub III (St Gallen 2025).

Leczenie przedoperacyjne

W odniesieniu do podejścia w systemowym leczeniu okołooperacyjnym zarówno w polskich, jak i w większości międzynarodowych/zagranicznych wytycznych klinicznych u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy preferowane jest podejście neoadjuwantowe, tj. podanie (jeżeli jest to możliwe) wszystkich zaplanowanych cykli chemioterapii przed leczeniem operacyjnym, **łącznie z terapią anty-HER2, która powinna być następnie kontynuowana (bez skojarzenia z lekami cytotoksycznymi) w leczeniu pooperacyjnym - jako postneoadjuwant**. Definicje wskazań do rozpoczęcia leczenia systemowego przed leczeniem operacyjnym różnią się pomiędzy wytycznymi:

- wg AGO 2025 leczenie przedoperacyjne powinno być preferowane u wszystkich chorych ze wskazaniami do okołooperacyjnego leczenia systemowego;
- wg wytycznych St Gallen 2025 neoadjuwant preferowany jest u pacjentek z guzami o wielkości ≥ 2 cm lub z klinicznym zajęciem węzłów chłonnych;

- wg ESMO 2024 – rutynowo powinien być stosowany u chorych na raka w stadium klinicznym II–III (np. guz > 2 cm lub zajęte węzły chłonne);
- podobnie wg wytycznych PTOK 2020 – rutynowo leczenie przedoperacyjne powinno być stosowane w stadiach IIB i III, należy rozważyć także w stadium II z guzem $\geq T2$ (tj. > 2 cm) lub cechą N1 (tj. przerzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych, zwłaszcza u chorych na raka potrójnie ujemnego lub HER2-dodatniego, a także w sytuacjach gdy leczenie przedoperacyjne stwarza możliwość ograniczenia zasięgu chirurgii lub radioterapii);
- najbardziej szczegółowo wskazania do leczenia neoadjuwantowego definiują zalecenia NCCN – jako (1) rozpoznanie guza pierwotnie nieoperacyjnego (tj. rak zapalny, cecha N2 z masywnym zajęciem lub tworzeniem pakietów pachowych węzłów chłonnych, cecha N3 lub T4) lub (2) operacyjnego, jeżeli rak piersi jest HER2-dodatni (jeżeli $\geq cT2$ lub $\geq cN1$), guz jest duży w stosunku do rozmiaru piersi u pacjentki preferującej leczenie oszczędzające, obecne są zajęte węzły chłonne, jeżeli prawdopodobne jest ustąpienie choroby w węzłach chłonnych po leczeniu neoadjuwantowym lub potrzebny jest dodatkowy czas na podjęcie decyzji o wyborze rodzaju leczenia chirurgicznego.
- Zbliżone kryteria kwalifikacji do leczenia neoadjuwantowego podano w zaleceniach AGO (IBC, guz nieoperacyjny lub duży operacyjny, jeśli celem jest BCT, wskazania do takiej samej terapii adjuwantowej, zamiar adaptacji leczenia pooperacyjnego odpowiednio do odpowiedzi na neo-adjuwant) i panelu HERe2cure (N+, zmniejszenie guza dla umożliwienia BCT, guz nieoperacyjny, IBC).

Pomimo różnic pomiędzy wytycznymi, zasadniczo przytoczone kryteria kwalifikacji do przedoperacyjnego leczenia systemowego (zdefiniowanego jako część leczenia okołooperacyjnego) obejmują w całości populację docelową wnioskowanego programu lekowego – z wysokim ryzykiem wznowy, tj. chore na raka HER2-dodatniego w stadium III zaawansowania klinicznego (stadium to obejmuje wyłącznie chore z guzem > 2 cm i/lub N+ a także z rozpoznaniem raka zapalnego) lub w stadium niższym – z guzem > 2 cm i cechą N+ (IIB N+).

W systemowym leczeniu okołooperacyjnym chorych na HER2-dodatniego raka piersi wymienione na wstępie gremia eksperckie zgodnie rekomendują stosowanie **chemioterapii w połączeniu z trastuzumabem** – u większości pacjentek rutynowo, z wyłączeniem przypadków bardzo niskiego ryzyka wznowy (małe guzy, do 0,5 lub 1 cm, przy wolnych węzłach chłonnych), gdzie decyzje powinny być podejmowane indywidualnie. Leczenie trastuzumabem (powinno być stosowane **przez rok**; niektóre gremia naukowe

dopuszczają rozważenie skrócenia tej terapii do 6 miesięcy w wybranych przypadkach pacjentek z niższym ryzykiem wznowy, natomiast dłuższa, 2-letnia terapia nie jest zalecana.

Ponadto we wszystkich wytycznych wydanych w 2020 roku lub później (St Gallen 2025, ESMO 2024, NCCN 2025/2026, AGO 2025, *HERe2cure* 2020, PTOC 2020) sformułowano odrębne zalecenia w odniesieniu do subpopulacji chorych, u których leczenie radykalne rozpoczęto od leczenia neoadjuwantowego i następnie w ocenie patologicznej stwierdzono obecność choroby resztkowej (RD – ang. *residual disease*). W takiej sytuacji postępowaniem z wyboru jest monoterapia **trastuzumabem emtanzyną (T-DMA1)**. Pozostałe pacjentki, tj. chore u których uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) na leczenie neoadjuwantowe (standardowo prowadzone z udziałem terapii anty-HER2), powinny po operacji (tj. w postneoadjuwancie) kontynuować terapię anty-HER2 zastosowaną przedoperacyjnie, tj. trastuzumab +/- pertuzumab, do dopełnienia roku leczenia anty-HER2 (AGO 2025, CEEAO 2022, ESMO 2024, NCCN 2026, NCCN 4.2025 PL, SEOM-GEICAM-SOLTI 2025 i St Gallen 2025). Dodatkowo w wytycznych ESMO 2024 podkreślono, że kontynuacja leczenia pertuzumabem po operacji u chorych z odpowiedzią na leczenie neoadjuwantowe powinna być podejmowana na podstawie oceny ryzyka wznowy w momencie rozpoznania, tj. powinna być ograniczona do pacjentek z wyjściowo wysokim ryzykiem wznowy.

Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe)

Współczesny standard leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi opiera się na 12-miesięcznej terapii celowanej anty-HER2 w skojarzeniu z chemioterapią. Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (N+) stanowi kluczowy czynnik prognostyczny, definiujący subpopulację o wysokim ryzyku nawrotu, u której zasadne jest zastosowanie podwójnej blokady receptorowej. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi NCCN 4.2025 PL, NCCN 2026, ESMO 2024 oraz AGO 2025 u pacjentek operowanych pierwotnie, u których potwierdzono cechę pN+, rekomenduje się dołączenie pertuzumabu do trastuzumabu w leczeniu adjuwantowym na okres jednego roku.

U chorych, u których leczenie rozpoczęto od systemowej terapii przedoperacyjnej, dalsze postępowanie zależy od uzyskania całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR). U pacjentek leczonych uprzednio przedoperacyjnie z wyjściową cechą cN+, które osiągnęły pCR, wytyczne AGO 2025, CEEAO 2022, ESMO 2024, NCCN 2026, NCCN 4.2025 PL, SEOM-GEICAM-SOLTI 2025 i St Gallen 2025 wskazują na zasadność kontynuacji podwójnej blokady pertuzumabem i trastuzumabem do dopełnienia pełnego roku terapii anty-HER2.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Analizowane dokumenty na ogół wskazują na konieczność zmiany leczenia u chorych nie uzyskujących pCR. W przypadku stwierdzenia inwazyjnej choroby resztkowej po operacji, postępowaniem z wyboru jest zamiana trastuzumabu na **trastuzumab emtanzynę (T-DM1)** podawaną przez 14 cykli (ASCO 2020, ESMO 2024, NICE 2025, PTOK 2020). Nowsze wytyczne wskazują jednak, że w tej grupie również mógłby być zastosowany **schemat skojarzony pertuzumab i trastuzumab** (NCCN 2026 i NCCN 4.2025PL - jeśli T-DM1 został odstawiony z powodu toksyczności lub jeśli w początkowej ocenie stopnia zaawansowania stwierdzono N+) lub **trastuzumab derukstekan** (NCCN 2026).

Inną opcją leczenia systemowego, zalecaną w większości wytycznych (St Gallen 2025, ESMO 2019, NCCN 2025/2026, AGO 2025, SEOM-GEICAM-SOLTI 2025, ASCO 2020) do rozważenia u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy (wg zróżnicowanych definicji), jest **przedłużone leczenie adjuwantowe neratynibem** – jest to terapia stosowana po ukończeniu rocznej terapii (neo)adjuwantowej z udziałem trastuzumabu, wyłącznie u chorych na raka wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych (HR+).

Kluczowe zalecenia poszczególnych gremiów eksperckich dotyczące systemowego leczenia okołoopercyjnego (w tym adjuwantowego) u chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego zestawiono w tabeli poniżej.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 12. Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia adjuwantowego chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi.

Wytyczne	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [†]
	Rekomendacje polskie
MZ 06/09/2024	- Rodzaj okołoperacyjnego leczenia systemowego należy uzależnić od biologicznego typu raka piersi [1]. - Podczas leczenia okołoperacyjnego osoby chorej z cechą HER2-dodatnim należy stosować leczenie anty-HER2 łącznie przez 12 miesięcy [1].
PTOK 2020	Rekomendacje ogólne dot. leczenia okołoperacyjnego: - Przedoperacyjne leczenie systemowe należy zastosować w stopniach zaawansowania IIB i III oraz rozważyć w II stopniu z cechą $\geq T2$ lub N1, zwłaszcza w podtypach trójujemnym oraz HER2+, a także w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu leczenia miejscowego (II, B). - Pooperacyjne leczenie systemowe należy, w miarę możliwości, rozpocząć w ciągu 4–6 tygodni od operacji (szczególnie w przypadku raka trójujemnego) (III, C). - Rodzaj okołoperacyjnego leczenia systemowego zależy od biologicznego podtypu raka (I, A). - W sytuacji, gdy u chorych na raka HR+ istnieją wątpliwości dotyczące wskazań klinicznych do CHT, indywidualne ryzyko nawrotu można określić na podstawie testów molekularnych (np. Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, EndoPredict czy Breast Cancer Index) lub Magee Equation (I, B). - W rakach HER2+ u większości chorych należy zastosować CHT w skojarzeniu z leczeniem anty-HER2 (I, A), a w przypadku równoczesnej cechy HR+ — dodatkowo z późniejszą HT (II, A). - Nie należy stosować równocześnie uzupełniającej CHT i HT (I, A), z wyjątkiem analogów LHRH podawanych w celu zmniejszenia ryzyka przedwczesnej menopauzy i utraty płodności (I, A). Rekomendacje dot. terapii systemowej: - W leczeniu okołoperacyjnym chorych z cechą HER2+ zaleca się kojarzenie CHT z leczeniem anty-HER2 podawanym łącznie przez rok, jeśli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia działań niepożądanych o istotnym znaczeniu klinicznym (I, A). W uzasadnionych przypadkach można rozważyć skrócenie leczenia anty-HER2 do 6 miesięcy (I, B). Trastuzumab należy podawać dożylnie co 3 tygodnie (w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg) lub podskórną (w stałej dawce 600 mg co 3 tygodnie) (I, A). - Aby zmniejszyć ryzyko kardi toksyczności, zaleca się sekwencyjne stosowanie antracyklin i trastuzumabu, a w przypadku leczenia równoczesnego — zastosowanie schematów niezawierających antracyklin (TC, PC) (I, A). - U chorych otrzymujących sekwencyjne schematy zawierające antracykliny, a następnie taksoidy leczenie anty-HER2 należy rozpocząć równocześnie z rozpoczęciem stosowania taksoidów (I, B). - Leczenie anty-HER2 można stosować równocześnie z CHT niezawierającą antracyklin, na przykład skojarzeniem docetakselu i karboplatyny (I, B).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [†]
	• U chorych z grupy wysokiego ryzyka w leczeniu przedoperacyjnym można rozważyć tzw. podwójną blokadę z użyciem trastuzumabu i pertuzumabu w skojarzeniu z CHT (I, B). • U chorych, u których po leczeniu przedoperacyjnym zawierającym skojarzenie CHT z trastuzumabem lub trastuzumabem i pertuzumabem nie uzyskano pCR, po operacji należy zastosować T-DM1 (I, A). • U chorych z cechą N+ w leczeniu pooperacyjnym paklitakselu (80 mg/m² co tydzień przez 12 tygodni) w skojarzeniu z trastuzumabem przez 12 miesięcy (II, B). • U chorych HR+ otrzymujących CHT i leczenie anty-HER2 bezpośrednio po zakończeniu CHT należy rozpocząć HT (II, B). • Nie ma przeciwwskazań do kojarzenia leczenia anty-HER2 z pooperacyjną RT lub HT (II, B). • Trastuzumab jest przeciwwskazany u chorych z udokumentowaną niewydolnością serca lub frakcją wyrzutową lewej komory < 50% (II, A). • W trakcie leczenia anty-HER2 należy co 3 miesiące oceniać wydolność mięśnia sercowego (III, A). W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności serca należy przerwać leczenie anty-HER2 i zastosować standardowe leczenie farmakologiczne (III, B).
NCCN 4.2025 PL	Kandydaci do przedoperacyjnej terapii systemowej • Pacjenci z nieoperacyjnym rakiem piersi: ○ IBC (zapalny rak piersi) ○ Masywne lub tworzące pakiety węzły pachowe cN2 ○ Zajęcie węzłów chłonnych cN3 ○ Guzy cT4 • Wybrani pacjenci z operacyjnym rakiem piersi: ○ przedoperacyjna terapia systemowa jest preferowana w przypadku: ▪ Choroby HER2-dodatniej i TNBC, jeśli ≥cT2 lub ≥cN1 ▪ Dużego guza pierwotnego w stosunku do wielkości piersi u pacjentki, która chce zachować pierś ▪ Choroby cN+, która z dużym prawdopodobieństwem zmieni się w cN0 dzięki przedoperacyjnej terapii systemowej ○ Przedoperacyjna terapia systemowa może być rozważana w przypadku choroby HER2-dodatniej i TNBC o zaawansowaniu cT1c, cN0 • Pacjenci, u których definitywna operacja może ulec opóźnieniu. Rekomendacje dot. terapii przedoperacyjnej/ uzupełniającej (adjuwantowej) w przypadku raka HR-dodatniego/ujemnego i HER2-dodatniego • U pacjentów z chorobą HR-dodatnią zaleca się stosowanie uzupełniającej terapii hormonalnej (endokrynnej) ± terapii inhibitorem CDK4/6 [2A]. • Preferowane schematy: - zastosowanie przedoperacyjne lub uzupełniające:

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne

Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium[†]

- Paklitaksel + trastuzumab ^f [2A]
- TCH (docetaksel/karboplatyna/trastuzumab) [2A]
- TCHP (docetaksel/karboplatyna/trastuzumab/pertuzumab) *(tylko w zastosowaniu przedoperacyjnym)* [2A]
- tylko w zastosowaniu uzupełniającym:
 - W przypadku braku choroby resztkowej po terapii przedoperacyjnej lub braku terapii przedoperacyjnej: Zakończyć do 1 roku terapii celowanej anty-HER2 za pomocą trastuzumabu ^{h, i} [1] ± pertuzumab. Jeśli w początkowej ocenie stopnia zaawansowania stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych, trastuzumab + pertuzumab [1] ^g
 - W przypadku choroby resztkowej po terapii przedoperacyjnej: Sam ado-trastuzumab emtanzyna [1]. Jeśli ado-trastuzumab emtanzyna został odstawiony z powodu toksyczności, podawać trastuzumab [1] ± pertuzumab do pełnego 1 roku terapii. ^h Jeśli w początkowej ocenie stopnia zaawansowania stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych, trastuzumab + pertuzumab [1] ^g
- Przydatne w określonych okolicznościach:
 - zastosowanie przedoperacyjne lub uzupełniające:
 - Docetaksel + cyklofosfamid + trastuzumab [2A]
 - AC z następującym po nim T ^c + trastuzumab ^{h, i} (doksorubicyna/cyklofosfamid, a następnie paklitaksel z trastuzumabem, różne schematy dawkowania) [2A]
 - AC z następującym po nim T ^c + trastuzumab + pertuzumab ^{h, i} (doksorubicyna/cyklofosfamid, a następnie paklitaksel z trastuzumabem i pertuzumabem, różne schematy dawkowania) *(tylko w zastosowaniu przedoperacyjnym)* [2A]
 - Paklitaksel + trastuzumab + pertuzumab PCTP (paklitaksel/karboplatyna/trastuzumab/pertuzumab *(tylko w zastosowaniu przedoperacyjnym)*) [2A]
 - tylko w zastosowaniu uzupełniającym:
 - Neratynib ⁱ [2A]
 - Ado-trastuzumab emtanzyna (T-DM1) [2A]
- (Prawa kolumna) Inne zalecane schematy: zastosowanie przedoperacyjne lub uzupełniające:
 - AC z następującym po nim docetakselem ^c + trastuzumab ^{h, i} (doksorubicyna/cyklofosfamid, a następnie docetaksel + trastuzumab) [2A]
 - AC z następującym po nim docetakselem ^c + trastuzumab + pertuzumab ^{h, i} (doksorubicyna/cyklofosfamid, a następnie docetaksel + trastuzumab + pertuzumab) [2A]
 - Paklitaksel/karboplatyna + trastuzumab + pertuzumab ⁱ [2A]

Przypisy:

^a Docetaksel i paklitaksel mogą być stosowane zamiennie. Alternatywne taksany (tj. docetaksel, paklitaksel, paklitaksel związany z albuminami) mogą zostać zastosowane u wybranych pacjentów z uzasadnionych przyczyn medycznych (np. reakcja nadwrażliwości). W przypadku zastąpienia paklitakselu lub docetakselu podawanych co tydzień, tygodniowa dawka paklitakselu związanego z albuminami nie powinna przekraczać 125 mg/m².

^c Dopuszczalne jest odwrócenie kolejności podawania na taksan (z lub bez terapii celowanej anty-HER2), a następnie AC.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne

Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium[†]

^f Paklitaksel + trastuzumab można rozważyć u pacjentów z chorobą niskiego ryzyka T1, N0, M0, HER2-dodatnią, w szczególności u tych, którzy nie kwalifikują się do innych standardowych schematów uzupełniających z powodu chorób współistniejących.

^g Zaktualizowane wyniki z badania uzupełniającego APHINITY u pacjentów z wczesnym rakiem piersi HER2-dodatnim, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 8,4 roku, potwierdziły korzyści z dodania pertuzumabu do trastuzumabu w połączeniu z chemioterapią w zapobieganiu nawrotom u osób z chorobą z zajęciem węzłów chłonnych (*node positive*).

^h Trastuzumab podawany w skojarzeniu z antracykliną wiąże się ze znaczącą toksycznością kardiologiczną. Należy unikać jednoczesnego stosowania trastuzumabu i pertuzumabu z antracykliną.

ⁱ Należy rozważyć przedłużoną terapię uzupełniającą neratynibem po leczeniu uzupełniającym zawierającym trastuzumab u pacjentów z chorobą HR-dodatnią, HER2-dodatnią, u których postrzegane jest wysokie ryzyko nawrotu. Korzyści lub toksyczność związane z przedłużonym stosowaniem neratynibu u pacjentów, którzy otrzymali pertuzumab lub ado-trastuzumab emtanyne, są nieznane.

Rekomendacje międzynarodowe

Leczenie systemowe: HER2-dodatni rak piersi

- Podstawą leczenia systemowego wczesnego stadium HER2-dodatniego raka piersi pozostaje **terapia przeciwciałami anty-HER2 w połączeniu z chemioterapią**. Próg wielkości guza kwalifikujący do leczenia systemowego z wykorzystaniem chemioterapii i trastuzumabu jest bardzo niski i wynosi ok. 0,5 cm; znaczna mniejszość (40%) panelistów rozważa leczenie uzupełniające (adjuwantowe) nawet w przypadkach licznych ognisk mikroinwazji.
- **U pacjentek z guzami o wielkości ≥ 2 cm lub z klinicznym zajęciem węzłów chłonnych preferowana jest terapia neoadjuwantowa (przedoperacyjna)**, która pozwala na dostosowanie dalszego leczenia w zależności od stopnia zaawansowania resztkowej choroby nowotworowej stwierdzonej podczas operacji.
- **Schemat bezantracyklinowy obejmujący docetaksel, karboplatynę, trastuzumab i pertuzumab (TCbHP)** pozostaje preferowanym schematem neoadjuwantowym u pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi w stopniu II lub III. Jednakże schemat sekwencyjny, składający się z komponentu opartego na antracyklinach, a następnie taksanu w połączeniu z terapią anty-HER2, stanowi odpowiednią alternatywę – szczególnie w sytuacjach, gdy pertuzumab jest niedostępny lub gdy ekspresja HER2 w guzie jest niejednorodna.

St Gallen 2025

- Niedawne badania wykazały, że 18-tygodniowy **schemat składający się z docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu (THP)**, podawany bez karboplatyny, pozwala uzyskać odsetek całkowitych odpowiedzi patomorfologicznych (pCR) porównywalny do tych obserwowanych przy schemacie TCbHP. Pomimo że pacjentki z nowotworami HER2-dodatnimi, które osiągają pCR, mają zazwyczaj doskonałe rokowania, obecnie brakuje długoterminowych danych dotyczących nawrotów po zastosowaniu schematu THP.
- **Panel ekspertów dopuszcza stosowanie obu schematów, z preferencją dla TCbHP u pacjentek z chorobą wyższego ryzyka, w tym w stopniu III lub w przypadku raka zapalnego.**

Kategoria T	Kategoria N	HER2-dodatni
T1ab (≤ 1 cm)	N0	TH
T1c (1-2 cm)	N0	TH +/- P
T2–T4	N0–N2	Preferowane: neoadjuwantowy TCbHP lub THP.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne

Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium[†]

Inna opcja: AC/TH +/- P

Pozostałość inwazyjnego guza po chemioterapii neoadjuwantowej

Trastuzumab emtanzyna

Brak pozostałości guza po chemioterapii neoadjuwantowej (tj. pCR)

H + P (jeśli były podawane przedoperacyjnie).

Legenda: AC – antracyklina (doksorubicyna lub epirubicyna) i cyklofosfamid; AC/T – antracyklina/cyklofosfamid w dawkach zagęszczonych (*dose-dense*), a następnie paklitaksel; H – trastuzumab; P – pertuzumab; pCR – całkowita odpowiedź patomorfologiczna (*pathological complete response*); TC – docetaksel i cyklofosfamid; TCb – docetaksel i karboplatyna; TH – paklitaksel i trastuzumab.

Wytyczne dot. leczenia HER2-dodatniego wczesnego raka piersi

ESMO 2024

- **Terapia celowana anty-HER2 (początkowo w skojarzeniu z chemioterapią – ChT)** powinna być stosowana przez 12 miesięcy, obejmując fazę neoadjuwantową (przedoperacyjną) i/lub adjuwantową (uzupełniającą) [I, A; wynik ESCAT: I-A].
- Podawanie leków można łączyć – jeśli jest to wskazane – z radioterapią (RT) i hormonoterapią (ET) [I, A]. W wybranych sytuacjach niskiego ryzyka, 6 miesięcy terapii anty-HER2 może być nie gorsze niż standardowe 12 miesięcy.
- Zaleca się regularną ocenę kardiologiczną (przed, w trakcie i po zakończeniu terapii), z opcją dodatkowych badań przed rozpoczęciem jakiegokolwiek cyklu chemioterapii [II, B].
- **U pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi w stadium klinicznym II–III (np. guz > 2 cm lub zajęte węzły chłonne),** preferowaną opcją jest **neoadjuwantowa chemioterapia systemowa z terapią anty-HER2 obejmującą trastuzumab i pertuzumab (HP)** [I, A; wynik ESCAT: I-A].
- W przypadku schematu chemioterapii (tzw. *backbone*), stosowanie schematów antracyklina-taksan lub taksan-karboplatyna jest oparte na dowodach, niezależnie od zastosowania neoadjuwantowego czy adjuwantowego [I, A].
- **Podwójna blokada HP (w porównaniu z samym trastuzumabem) w połączeniu z chemioterapią pozwala uzyskać wyższy odsetek całkowitych odpowiedzi patomorfologicznych (pCR) i jest zalecana w terapii neoadjuwantowej** [I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: C; wynik ESCAT: I-A].
- Pacjentki z chorobą resztkową (brak pCR po neoadjuwantowej chemioterapii i terapii anty-HER2) powinny otrzymać leczenie uzupełniające T-DM1 (trastuzumab emtanzyna) przez maksymalnie 14 cykli [I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: A; wynik ESCAT: I-A].
- U pacjentek z HER2-dodatnim EBC w stadium I (T1a-b N0) można wykonać pierwotną operację [III, B], a następnie, po potwierdzeniu stadium klinicznego w badaniu patomorfologicznym, zastosować leczenie uzupełniające: 12 tygodni paklitakselu oraz 1 rok trastuzumabu [III, B; wynik ESMO-MCBS v1.1: A; wynik ESCAT: I-A].
- **U pacjentek ze stadium patologicznym II lub III leczonych pierwotnie chirurgicznie, należy zastosować uzupełniającą chemioterapię w połączeniu z rocznym leczeniem anty-HER2** [I, A; trastuzumab ESMO-MCBS v1.1: A; HP ESMO-MCBS v1.1: A; wynik ESCAT: I-A].

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [†]
	• <u>W przypadku zajęcia węzłów chłonnych, należy zdecydowanie rozważyć dodanie pertuzumabu do trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym, niezależnie od stanu receptorów hormonalnych</u> (HR) [I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: A; wynik ESCAT: I-A]. • U pacjentek z guzami HR-dodatnimi o wysokim ryzyku można rozważyć leczenie przedłużone neratynibem (jednocześnie z hormonoterapią) przez rok po zakończeniu rocznego leczenia trastuzumabem lub schematem opartym na trastuzumabie [I, B; wynik ESMO-MCBS v1.1: brak ocenialnej korzyści; wynik ESCAT: I-A].
ESMO 2022	Rekomendacje dot. leczenia adjuwantowego rak piersi u młodych kobiet • Roczne leczenie adjuwantowe trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazane u kobiet z HER2-dodatnim rakiem piersi z zajęciem węzłów chłonnych lub z wysokim ryzykiem bez zajęcia węzłów chłonnych (wielkość guza > 0,5 cm), u których frakcja wyrzutowa lewej komory mieści się w granicach normy i nie występują istotne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od wieku [IA] • U ściśle wyselekcjonowanych pacjentek z małym, HER2-dodatnim rakiem piersi bez zajęcia węzłów chłonnych, można rozważyć podawanie co tydzień paklitakselu z trastuzumabem przez 12 tygodni bez stosowania antracyklin [IB] • Włączenie neoadjuwantowego/adjuwantowego pertuzumabu u kobiet z HER2-dodatnim rakiem piersi wysokiego ryzyka powinno być zgodne z aktualnymi standardami, podobnie jak w przypadku starszych pacjentek [IA] • W przypadku stwierdzenia patologicznej choroby resztkowej (brak pCR) po przedoperacyjnej chemioterapii w skojarzeniu z terapią anty-HER2, pacjentce należy zaproponować ukończenie 1 roku adjuwantowej terapii anty-HER2 za pomocą T-DM1 [IA (Y = 85%, N = 5%, A = 10%)] • U pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu (np. N+), można rozważyć 1-roczone leczenie adjuwantowe pertuzumabem + trastuzumabem, podobnie jak w innych grupach wiekowych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące skuteczności takiego leczenia u kobiet, które otrzymały pertuzumab + trastuzumab w ramach przedoperacyjnej terapii systemowej [IC (Y = 90%, N = 5%, A = 5%)] • U pacjentek HER2-dodatnich/HR-dodatnich z wysokim ryzykiem nawrotu (np. znaczne zajęcie węzłów chłonnych), można rozważyć 1-roczone leczenie neratynibem po zakończeniu stosowania trastuzumabu, podobnie jak w innych grupach wiekowych. Brak jest danych dotyczących skuteczności neratynibu po 1 roku stosowania adjuwantowego trastuzumabu i pertuzumabu lub po leczeniu adjuwantowym T-DM1 [IC (Y = 80%, A = 20%)]
CEEAO 2022	Wczesny inwazyjny rak piersi (stadium I–II–IIIA [< N2]) lub potencjalnie operacyjny w stadium IIIB. Rekomendacje dotyczące neoadjuwantowego/pierwotnego leczenia systemowego HER2-dodatniego raka piersi. • W przypadku guzów HER2-dodatnich terapię anty-HER2 należy rozpocząć jako część pierwotnego leczenia systemowego. • Standardową terapią podstawową jest okołooperacyjne leczenie trastuzumabem przez 1 rok. • Od II stopnia zaawansowania zalecana jest podwójna blokada (inhibicja) HER2 z zastosowaniem trastuzumabu i pertuzumabu (głównie w przypadkach HR-ujemnych). • Terapię inhibitorami HER2 należy rozpoczynać łącznie/jednocześnie z chemioterapią neoadjuwantową zawierającą taksany. • Oznacza to cztery cykle leczenia (epi-) adriamycyną-cyklofosfamidem (AC/EC), a następnie podawany co tydzień paklitaksel (12 cykli) LUB docetaksel (4 cykle, co 3 tygodnie) ORAZ leczenie trastuzumabem ± pertuzumabem.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [†]
	• Trastuzumab można podawać dożylnie lub podskórnie. • Jednoczesne podawanie terapii anty-HER2 i antracyklin nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko kardiologiczne. • Schemat niezawierający antracyklin można zastosować w przypadku zwiększonego ryzyka kardiologicznego lub u bardzo młodych pacjentów – np. sześć cykli schematu TCH (docetaksel, cyklofosfamid, trastuzumab) lub w leczeniu neoadjuwantowym PHTC (pertuzumab + trastuzumab + docetaksel + karboplatyna) (badania TRYPHAENA i KRISTINE) (51, 52). Optymalne zastosowanie schematów deeskalacji nie zostało jeszcze określone ze względu na ograniczone dostępne dane (np. z badania ADAPT HR-/HER2+ (55)); należy poczekać na wyniki kolejnych badań (CompassHER2 (56) i DeCrescendo (NCT04675827)). • Wszystkie zaplanowane cykle chemioterapii neoadjuwantowej (+ powiązanej z nią jednoczesnej terapii anty-HER2) powinny zostać zaplanowane i podane przed zabiegiem operacyjnym w celu zwiększenia szansy na uzyskanie pCR (całkowitej odpowiedzi patologicznej). Pozostała część terapii anty-HER2 jest podawana jako leczenie adjuwantowe. • Uzyskanie pCR pozwala przewidywać dobre rokowanie wraz z poprawą przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego, w związku z czym powinno być to celem leczenia. Rekomendacje dotyczące wyboru terapii adjuwantowej po pierwotnej chemioterapii systemowej w skojarzeniu z leczeniem anty-HER2 • Jeśli u pacjenta zostanie uzyskana całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) w odpowiedzi na terapię neoadjuwantową, jako leczenie adjuwantowe zaleca się kontynuację podawania trastuzumabu w skojarzeniu z pertuzumabem lub monoterapią trastuzumabem przez łącznie 1 rok (wliczając w to cykle neoadjuwantowe). Na podstawie wyników badania APHINITY korzyść z podwójnej blokady (inhibicji) zaobserwowano przede wszystkim u pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych [II.B]. • Jeśli w piersi i/lub w dole pachowym występuje resztkowa choroba inwazyjna, po zabiegu operacyjnym należy podać 14 cykli ado-trastuzumab emtanzyny (T-DM1), o ile lek jest dostępny, ponieważ — na podstawie danych z badania KATHERINE — można w ten sposób uzyskać znaczny i istotny klinicznie wzrost odsetka przeżyć wolnych od choroby w porównaniu z adjuwantowym trastuzumabem [II.B]. • Jeśli konieczne jest przerwanie podawania T-DM1, np. ze względu na toksyczność, leczenie adjuwantowe należy dokończyć za pomocą trastuzumabu ($\pm$ pertuzumabu) aż do osiągnięcia pełnego roku terapii. • W wyżej wymienionym badaniu większości pacjentów podawano radioterapię i terapię hormonalną (endokrynną) jednocześnie z pooperacyjnym leczeniem trastuzumabem lub T-DM1, jeśli guz był HR-dodatni. Badacze nie stwierdzili żadnego wzrostu toksyczności związanej z takim jednoczesnym leczeniem skojarzonym. • Zgodnie z wynikami kilku badań neoadjuwantowych, skojarzenie trastuzumabu z lapatynibem lub podwójna blokada HER2 za pomocą trastuzumabu i pertuzumabu może indukować znaczący odsetek pCR nawet bez chemioterapii, jednak siła tej odpowiedzi ustępuje tej, którą wywołują schematy w skojarzeniu z chemioterapią. Obecnie nie jest znany żaden biomarker, który selektywnie wskazywałby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wyłącznie terapią biologiczną (bez chemioterapii), w związku z czym takie postępowanie nie jest zalecane. Rekomendacje dotyczące wyłącznie adjuwantowej terapii anty-HER2: • Połączenie chemioterapii i terapii anty-HER2 jest wymagane począwszy od stopnia zaawansowania pT1c oraz w chorobie z zajęciem węzłów chłonnych (trastuzumab $\pm$ pertuzumab). Można je również zalecić w leczeniu guzów z cechą pN0 o wielkości poniżej 1 cm (głównie pT1b, ER-ujemnych) (IV.B).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [†]
	• W przypadku bardzo wczesnej choroby niskiego ryzyka bez zajęcia węzłów chłonnych, o wielkości poniżej 5 mm (pT1a pN0), można rozważyć ścisłą obserwację, chociaż podawanie trastuzumabu z paklitaksemem jest również popierane (nie jest to zalecane we wszystkich krajach). • Dodanie pertuzumabu do trastuzumabu jest zalecane przede wszystkim w chorobie wysokiego ryzyka (dodatknie węzły chłonne), jak wykazały wyniki badania APHINITY. • Jednoczesne podawanie terapii anty-HER2 i antracyklin nie jest zalecane. • Zgodnie z zasadami leczenia sekwencyjnego należy preferować cztery cykle AC/EC, a następnie 12 tygodni paklitakselu lub cztery cykle docetakselu + trastuzumab ± pertuzumab (terapia celowana anty-HER2 rozpoczynana razem z taksanem). • Po chemioterapii stosuje się terapię trastuzumabem ± pertuzumabem przez łącznie 1 rok [I.A]. • W I stopniu zaawansowania realną opcją jest również leczenie schematem TH o niskiej toksyczności, niezawierającym antracyklin (paklitaksel + trastuzumab 12x) (60), zwłaszcza w przypadku obecności chorób współistniejących [II.B]. • Jeśli należy unikać podawania antracyklin ze względu na zwiększone ryzyko kardiologiczne jako opcje niezawierające antracyklin można zalecić sześć cykli leczenia TCH(P) (docetaksel + karboplatyna + trastuzumab ± pertuzumab) lub docetaksel + cyklofosfamid + trastuzumab [II.B]. • Na początku i w trakcie adjuwantowego leczenia trastuzumabem ± pertuzumabem wymagana jest regularna (lub w przypadku braku problemów – kwartalna) wizyta kontrolna u kardiologa (zazwyczaj obejmująca badanie echokardiograficzne). • Po zakończeniu chemioterapii należy rozpocząć terapię hormonalną (endokrynną) jednocześnie z adjuwantowym leczeniem anty-HER2 [I.A]. • Adjuwantowy trastuzumab można podawać dożylnie lub alternatywnie, w postaci podskórnej o stałej dawce, która ma równoważną skuteczność i podobny profil skutków ubocznych, a która nie wymaga podawania dawki nasycającej. Ta druga metoda jest korzystniejsza dla pacjenta i łatwiejsza w podaniu. Podskórny trastuzumab można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z podskórnym pertuzumabem w stałej dawce. • W przypadku HR-dodatniego, HER2-dodatniego raka piersi wysokiego ryzyka z zajęciem węzłów chłonnych, jeśli jest to dostępne, opcją przedłużonej adjuwantowej terapii inhibitorem HER2 jest podawanie neratinibu przez 1 rok po zakończeniu leczenia zawierającego trastuzumab. Korzyści i profil toksyczności tego leczenia u pacjentów otrzymujących wcześniej pertuzumab lub adjuwantowy T-DM1 nie są znane, w związku z czym nie jest ono zalecane dla tej grupy pacjentów.
<i>EUSOMA-SIOG 2021</i>	Rekomendacje dot. neoadjuwantowej terapii systemowej u starszych pacjentów • U starszych pacjentów w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć zastosowanie trastuzumabu w przypadku HER2-dodatniej choroby resztkowej po neoadjuwantowej terapii systemowej [poziom 4]. • Neoadjuwantowa terapia hormonalna trwająca co najmniej 4–6 miesięcy jest użyteczna u starszych pacjentów, którzy nie kwalifikują się od razu do zabiegu operacyjnego, przy czym preferuje się w tym przypadku inhibitory aromatazy zamiast tamoksyfenu ze względu na lepsze wskaźniki odpowiedzi [poziom 3].
	Adjuwantowa terapia systemowa u starszych pacjentów • Chemioterapia adjuwantowa w skojarzeniu z rocznym leczeniem trastuzumabem jest zalecana jako standardowe postępowanie u starszych pacjentów bez dysfunkcji serca z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi o wielkości guza ≥ 0,5 cm [poziom 2].

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [†]
	• Preferowane opcje chemioterapii obejmują zastosowanie taksanów bez antracyklin, na przykład w postaci czterech cykli schematu docetaksel–cyklofosfamid lub podawania paklitakselu co tydzień przez 12 kolejnych tygodni. Pozwala to uniknąć kardiotoxyczności antracyklin oraz wydłużenia chemioterapii powyżej progu 3 miesięcy, co niesie za sobą ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-5 [poziom 4]. • Sekwencyjny schemat antracyklin i taksanów w połączeniu z trastuzumabem jest odpowiedni wyłącznie w bardzo rygorystycznie wyselekcjonowanej grupie zdrowych, starszych pacjentów w dobrym stanie ogólnym [poziom 4]. • Pertuzumab można dodać tylko u pacjentów wysokiego ryzyka i w dobrym stanie ogólnym, jednak u osób starszych biegunka może być poważnie pogarszającym funkcjonowanie (wyniszczającym) działaniem niepożądanym [poziom 4]. • Przedłużona terapia adjuwantowa neratynibem prawdopodobnie nie jest odpowiednią opcją dla starszych pacjentów ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia biegunki w stopniu ≥ 3 [poziom 4]. • Choć dowody są skąpe, zastosowanie samego trastuzumabu bez chemioterapii (ale z terapią hormonalną w przypadku guzów hormonowrażliwych) może być odpowiednie u pacjentów wrażliwych i z zespołem kruchości (frail) [poziom 4]. • Krótsze kursy terapii anti-HER2 można rozważyć u starszych pacjentów z małymi guzami bez zajęcia węzłów chłonnych (<i>node-negative</i>) lub w przypadku współistniejących problemów kardiologicznych (poziom 2).

Rekomendacje zagraniczne

Kandydaci do przedoperacyjnej terapii systemowej

- Pacjenci z nieoperacyjnym rakiem piersi:
 - IBC (zapalny rak piersi)
 - Masywne lub tworzące pakiety węzły pachowe cN2
 - Zajęcie węzłów chłonnych cN3
 - Guzy cT4

NCCN 2. 2026
(USA)

- Wybrani pacjenci z operacyjnym rakiem piersi:
 - przedoperacyjna terapia systemowa jest preferowana w przypadku:
 - Choroby HER2-dodatniej i TNBC, jeśli $\geq cT2$ lub $\geq cN1$
 - Dużego guza pierwotnego w stosunku do wielkości piersi u pacjentki, która chce zachować pierś
 - Choroby cN+, która z dużym prawdopodobieństwem zmieni się w cN0 dzięki przedoperacyjnej terapii systemowej
 - Przedoperacyjna terapia systemowa może być rozważana w przypadku choroby HER2-dodatniej i TNBC o zaawansowaniu cT1c, cN0
 - Pacjenci, u których definitywna operacja może ulec opóźnieniu.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne

Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium[†]

Rekomendacje dot. terapii przedoperacyjnej/ uzupełniającej (adjuwantowej) w przypadku raka HR-dodatniego/ujemnego i HER2-dodatniego

- **Preferowane schematy:**
 - zastosowanie przedoperacyjne lub uzupełniające:
 - TCHP (docetaksel/karboplatyna + trastuzumab + pertuzumab) [2A]
 - zastosowanie uzupełniające:
 - TCH (docetaksel/karboplatyna + trastuzumab) [2A]
 - W przypadku braku choroby resztkowej po terapii przedoperacyjnej lub braku terapii przedoperacyjnej: Zakończyć do 1 roku terapii celowanej anty-HER2 za pomocą **trastuzumabu** ^{h, i} [1] ± pertuzumab. Jeśli w początkowej ocenie stopnia zaawansowania stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych, **pertuzumab + trastuzumab** [1] ^j
 - W przypadku choroby resztkowej po terapii przedoperacyjnej:
 - Sam ado-trastuzumab emtanzyna [1]. Jeśli ado-trastuzumab emtanzyna został odstawiony z powodu toksyczności, podawać trastuzumab [1] ± pertuzumab do pełnego 1 roku terapii. ^h Jeśli w początkowej ocenie stopnia zaawansowania stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych, pertuzumab + trastuzumab [1] ^j
 - Fam-trastuzumab derukstekan-nxki (kategoria 1) u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, definiowanym jako rak nieoperacyjny (cT4, N0–3, M0 lub cT1–3, N2–3, M0) w momencie rozpoznania przed terapią neoadjuwantową lub rak operacyjny (cT1–3, N0–1, M0) z zajęciem pachowych węzłów chłonnych (ypN1–3) po terapii przedoperacyjnej [2A].
 - **Przydatne w określonych okolicznościach:**
 - zastosowanie przedoperacyjne lub uzupełniające:
 - Cyklofosfamid/docetaksel + trastuzumab
 - AC, a następnie T ^c (paklitaksel) + trastuzumab ^{h, i} (różne schematy dawkowania)
 - AC, a następnie T ^c + pertuzumab ^{h, i} + trastuzumab (różne schematy dawkowania)
 - Taksan (paklitaksel lub docetaksel) + pertuzumab + trastuzumab
 - zastosowanie uzupełniające:
 - Neratynib ⁱ
 - Ado-trastuzumab emtanzyna (T-DM1)
 - Paklitaksel + trastuzumab ^k
- Inne zalecane: Zastosowanie przedoperacyjne lub uzupełniające:**
- AC, a następnie docetaksel ^c + trastuzumab ^{h, i}

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium ^{a†}
	• AC, a następnie docetaksel^c + pertuzumab^{h,i} + trastuzumab • Karboplatyna/paklitaksel + pertuzumab + trastuzumab Przypisy: ^a Alternatywne taksany (tj. docetaksel, paklitaksel, paklitaksel związany z albuminami) mogą zostać zastosowane u wybranych pacjentów z uzasadnionych przyczyn medycznych (np. reakcja nadwrażliwości). W przypadku zastąpienia paklitakselu lub docetakselu podawanych co tydzień, tygodniowa dawka paklitakselu związanego z albuminami nie powinna przekraczać 125 mg/m². ^c Dopuszczalne jest odwrócenie kolejności podawania na taksan (z lub bez terapii celowanej anty-HER2), a następnie AC. ^b Terapia inhibitorem CDK 4/6 nie była badana w uwarunkowaniu HER2+. ^h Trastuzumab podawany w skojarzeniu z antracykliną wiąże się ze znaczącą toksycznością kardiologiczną. Należy unikać jednoczesnego stosowania trastuzumabu i pertuzumabu z antracykliną. ⁱ Należy rozważyć przedłużoną terapię uzupełniającą neratynibem po leczeniu uzupełniającym zawierającym trastuzumab u pacjentów z chorobą HR-dodatnią, HER2-dodatnią, u których postrzegane jest wysokie ryzyko nawrotu. Korzyści lub toksyczność związane z przedłużonym stosowaniem neratynibu u pacjentów, którzy otrzymali pertuzumab lub ado-trastuzumab emtazyne, są nieznane. ^j Zaktualizowane wyniki z badania uzupełniającego APHINITY u pacjentów z wczesnym rakiem piersi HER2-dodatnim, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 11,3 roku, potwierdziły korzyści z dodania pertuzumabu do trastuzumabu w połączeniu z chemioterapią w zapobieganiu nawrotom u osób z chorobą z zajęciem węzłów chłonnych. ^k Paklitaksel + trastuzumab można rozważyć u pacjentów z chorobą niskiego ryzyka T1, N0, M0, HER2-dodatnią, w szczególności u tych, którzy nie kwalifikują się do innych standardowych schematów uzupełniających z powodu chorób współistniejących.
AGO 2025 (Niemcy)	Strategie zróżnicowanego leczenia systemowego z intencją wyleczenia • Zalecenie ogólne: Jeśli wskazana jest chemioterapia, należy preferować leczenie systemowe przed operacją (neoadjuwantowe); zalecany jest udział w badaniach klinicznych. • HER2+: Trastuzumab (plus pertuzumab w przypadku N+ lub NACT) [++] ○ Sekwencyjna chemioterapia oparta na AT z jednoczesnym podawaniem taksanów + terapii anty-HER2 [++] ○ Chemioterapia bezantracyklinowa + terapia anty-HER2 [++] Neoadjuwantowa terapia celowana w guzach HER2-dodatnich • pertuzumab + trastuzumab w połączeniu z chemioterapią (wysokie ryzyko zdefiniowane jako cT2-4 i/lub cN+) [2b; B; ++] • trastuzumab w połączeniu ze standardową polichemioterapią (niskie ryzyko) (chemioterapia jednolekowa w połączeniu z trastuzumabem powinna być stosowana preferencyjnie w leczeniu uzupełniającym / adjuwantowym) [1b; A; +] • Leki anty-HER2 bez chemioterapii [2b; B; +] Leczenie postneoadjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi • pCR (całkowita odpowiedź patomorfologiczna)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [†]
	- o Niskie ryzyko: Trastuzumab (do dopełnienia 12 miesięcy) [2a; C; ++] - o <u>Wysokie ryzyko (cN+): trastuzumab + pertuzumab (do dopełnienia 12 miesięcy)</u> [2b; C; +] - o Neratynib po 1 roku stosowania trastuzumabu (HR-dodatni, stadium II-III) (w skojarzeniu ze standardowym leczeniem endokrynnym [hormonoterapią]) [2b; B; +] • non-pCR (brak całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej): - o T-DM1 (trastuzumab emtanzyna) [1b; B; ++] - o <u>trastuzumab + pertuzumab (do dopełnienia 12 miesięcy)</u> [2b; C; +]; - o dodatkowa terapia celowana anty-HER2 po 1 roku (przedłużone leczenie uzupełniające): ▪ neratynib po trastuzumabie (HR-dodatni, stadium II-III) (w skojarzeniu ze standardowym leczeniem endokrynnym [hormonoterapią]) [2b; B; +]; ▪ neratynib po innych terapiach celowanych anty-HER2 (HR-dodatni, stadium II-III) (w skojarzeniu ze standardowym leczeniem endokrynnym [hormonoterapią]) [5; D; +/-]
	Adjuwantowe leczenie celowane anty-HER2 • <u>trastuzumab + pertuzumab w przypadku cech pN+ (patologicznie zajęte węzły chłonne)</u> [1b; B; ++] i pN- (brak patologicznie zajętych węzłów chłonnych) [1b; B; +/-] • neratynib 1 rok po zakończeniu rocznego leczenia trastuzumabem (HR-dodatni, stadium II-III) [1b; B; +] lub 1 rok po leczeniu trastuzumabem / pertuzumabem / T-DM1 (HR-dodatni, stadium II-III) [5; D; +/-]
	Leczenie (neo)adjuwantowe trastuzumabem / pertuzumabem • rozpoczęcie leczenia: jednocześnie z taksanami [1a; A; ++] lub sekwencyjnie do 3 miesięcy po chemioterapii [1b; B; +] • czas trwania leczenia: przez 1 rok [1a; A; ++], przez 0,5 roku (dotyczy trastuzumabu) [1a; A; +] lub przez 2 lata [1b; A; -]
	Leczenie (neo)adjuwantowe trastuzumabem +/- pertuzumabem: schematy chemioterapii • trastuzumab podawany jednocześnie z: - o paklitakselem / docetakselem po schemacie AC / EC [1a; A; ++] - o P (paklitakselem) q1w (raz w tygodniu) x 12 w stadium pT < 2 cm, pN0 [2b; B; +] - o docetakselem i karboplatyną 1bA+ • trastuzumab + pertuzumab podawane jednocześnie z: - o paklitakselem q1w (lub docetakselem q3w) po schemacie EC / AC [1b; B; ++] - o docetakselem + karboplatyną [1b; B; ++]

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [†]
	- o taksanami w dawkach zagęszczonych (dose-dense) [2b; B; +] • radioterapia jednocześnie z trastuzumabem / pertuzumabem [1a; A; ++]
SEOM-GEICAM-SOLTI 2025 (Hiszpania)	Wytyczne dot. leczenia systemowego HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
	Neoadjuwantowe i adjuwantowe leczenie systemowe HER2-dodatniego raka piersi • Pacjenci z guzami HER2-dodatnimi o wielkości > 2 cm i/lub z zajęciem węzłów chłonnych powinni być leczeni za pomocą NST (neoadjuwantowego leczenia systemowego), obejmującego podwójną blokadę HER2 trastuzumabem i pertuzumabem oraz chemioterapię (CT) polegającą na sekwencyjnym podawaniu taksanów/antracyklin lub skojarzeniu taksanów/karboplatyny [I, A]. • Wybór schematów neoadjuwantowych bez antracyklin można zastosować, jeśli dąży się do uniknięcia kardiotoksyczności [II, B]. • Test HER2DX może być wykorzystany do oszacowania prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) oraz ryzyka nawrotu [II, B]. • Zaleca się dodanie standardowego 12-miesięcznego leczenia adjuwantowego trastuzumabem do chemioterapii (CT) w przypadku HER2-dodatniego raka piersi, zarówno dla guzów z zajęciem, jak i bez zajęcia węzłów chłonnych, o wielkości >1 cm [I, A]. • Dodanie adjuwantowego trastuzumabu do chemioterapii (CT) można rozważyć w przypadkach HER2-dodatniego raka piersi bez zajęcia węzłów chłonnych, przy wielkości guza 0,5-1,0 cm [II, B]. • W adjuwantowej chemioterapii (CT) HER2-dodatniego raka piersi preferowanymi schematami są cztery cykle AC lub EC, a następnie 3 miesiące paklitakselu (P) lub docetakselu (D), lub obu w skojarzeniu z trastuzumabem (AC/EC → P/D +H), lub docetaksel, karboplatyna i trastuzumab (TCH) [I, A]. • W przypadku guzów HER2-dodatnich w stopniu I, bez zajęcia węzłów chłonnych, należy rozważyć monoterapię cotygodniowym paklitaksem z trastuzumabem przez 12 tygodni, a następnie monoterapię trastuzumabem (do uzupełnienia 1 roku) [II, B]. • Adjuwantową podwójną blokadę HER2 trastuzumabem i pertuzumabem przez 18 cykli można rozważyć u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi z zajęciem węzłów chłonnych. U pacjentów z klinicznie zajętymi węzłami chłonnymi, którzy otrzymali leczenie neoadjuwantowe, można kontynuować leczenie pertuzumabem do 18 cykli po operacji [I, A]. • Przedłużone leczenie adjuwantowe neratynibem po 1 roku stosowania trastuzumabu można rozważyć u pacjentów z HER2-dodatnim, HR-dodatnim rakiem piersi z zajęciem węzłów chłonnych [I, B]. • U pacjentów z całkowitą odpowiedzią patologiczną (pCR) po standardowym neoadjuwantowym leczeniu systemowym (NST), leczenie adjuwantowe trastuzumabem należy podawać do momentu zakończenia pełnego roku całkowitej terapii anty-HER2 [I, A]. • U pacjentów z pCR po standardowym NST i wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych w momencie diagnozy, można rozważyć dodanie pertuzumabu do leczenia adjuwantowego trastuzumabem [II, B]. • Zastosowanie adjuwantowego T-DM1 przez 14 cykli zamiast trastuzumabu należy rozważyć u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi i chorobą resztkową po standardowym NST [I, A]. • U pacjentów z HER2-dodatnim, HR-dodatnim rakiem piersi, adjuwantową hormonoterapię (ET) należy stosować na takich samych zasadach, jak w chorobie HER2-ujemnej, HR-dodatniej [I, A].

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne

Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium[†]

Wytyczne dot. leczenia pacjentów w wieku ≥70 lat z HER2-dodatnim rakiem piersi

Leczenie neoadjuwantowe

- pertuzumab + trastuzumab + paklitaksel co tydzień x 12 tygodni [Ib-A]
- choroba resztkowa u starszych pacjentów w dobrym stanie ogólnym (*fit*): trastuzumab emtanzyna x 14 cykli [Ib-A]
- jeśli uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR): 1 rok z trastuzumabem [Ib-A]

Leczenie adjuwantowe

SEOM-GEICAM-
SOLTI 2025a
(Hiszpania)

- u pacjentów w dobrym stanie ogólnym (*fit*): antracykliny x 4 cykle → paklitaksel x 12 tygodni + H [IIa-B]
- w przypadku przeciwwskazań do stosowania antracyklin: docetaksel + karboplatyna x 4 cykle + G-CSF + trastuzumab [IV-C]
- w przypadku guzów niskiego ryzyka: paklitaksel co tydzień x 12 tygodni + trastuzumab [Ib-A]
- u pacjentów w gorszym stanie ogólnym (*unfit*), z niskim ryzykiem: inhibitor aromatazy+ trastuzumab [Ib-A]
- adjuwantowe stosowanie H: 1 rok. Należy rozważyć skrócenie do 6 miesięcy w przypadku ryzyka sercowo-naczyniowego, toksyczności oraz u pacjentów niskiego ryzyka (IIa-B)
- w przypadku dodatnich receptorów hormonalnych, należy dodać leczenie hormonalne (Ia-A)

Leczenie neoadjuwantowe: (i) takie same rekomendacje jak w leczeniu adjuwantowym oraz dla młodszych pacjentów; (ii) potrzebna jest większa liczba dowodów dotyczących mniej toksycznych schematów leczenia.

Leczenie neoadjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi

NICE 2025
(Wielka Brytania)

- U pacjentów z HER2-dodatnim inwazyjnym rakiem piersi należy zaproponować chemioterapię neoadjuwantową, jeśli są do niej wskazania, zgodnie z kryteriami finansowania określonymi we wszelkich powiązanych wytycznych oceny technologii medycznych. [2025]
- **Pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem** jest zalecany jako opcja w wytycznych oceny technologii medycznych NICE w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi u dorosłych, który jest miejscowo zaawansowany, zapalny lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. Pełne szczegóły znajdują się w wytycznych dotyczących pertuzumabu (TA424, 2016).

Leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi

- Trastuzumab emtanzyna jest zalecany jako opcja w wytycznych oceny technologii medycznych NICE do leczenia adjuwantowego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi, jeśli po neoadjuwantowej terapii opartej na taksanach i terapii celowanej anty-HER2 w piersi lub węzłach chłonnych występuje resztkowa choroba inwazyjna. Pełne szczegóły znajdują się w wytycznych dotyczących trastuzumabu emtanzyny (TA632, 2020).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [†]
	• Pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią jest zalecany jako opcja w wytycznych oceny technologii medycznych NICE do leczenia adjuwantowego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi wyłącznie w przypadku choroby z zajęciem węzłów chłonnych. Pełne szczegóły znajdują się w wytycznych dotyczących pertuzumabu (TA569, 2019). • Należy zaproponować adjuwantowy trastuzumab u pacjentów z HER2-dodatnim inwazyjnym rakiem piersi w stopniu zaawansowania T1c i wyższym. Lek należy podawać w 3-tygodniowych odstępach przez 1 rok w połączeniu z leczeniem chirurgicznym, chemioterapią, terapią hormonalną i radioterapią, stosownie do sytuacji. [2009, z poprawkami z 2023] • Należy rozważyć adjuwantowy trastuzumab u pacjentów z HER2-dodatnim inwazyjnym rakiem piersi w stopniu zaawansowania T1a/T1b, biorąc pod uwagę wszelkie choroby współistniejące, czynniki prognostyczne, możliwą toksyczność chemioterapii oraz preferencje pacjenta. [2018] • Trastuzumab należy stosować ostrożnie u pacjentów z HER2-dodatnim inwazyjnym rakiem piersi, jeśli występuje u nich którykolwiek z poniższych czynników: wyjściowa frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) wynosząca 55% lub mniej, zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie lub obecnie, zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, dławica piersiowa wymagająca leczenia farmakologicznego, kardiomiopatia, arytmie serca wymagające leczenia medycznego, klinicznie istotna wada zastawkowa serca, hemodynamicznie istotny wysięk osierdziowy, słabo kontrolowane nadciśnienie tętnicze. [2009, z poprawkami z 2018] • Neratynib jest zalecany jako opcja w wytycznych oceny technologii medycznych NICE do przedłużonego leczenia adjuwantowego wczesnego raka piersi z dodatkowymi receptorami hormonalnymi i HER2-dodatniego u niektórych pacjentów, którzy zakończyli terapię adjuwantową opartą na trastuzumabie mniej niż 1 rok temu.
Rekomendacje dot. leczenia wczesnego raka [piersi] <i>REAL 2024</i> (Kanada)	• cT1a i b, cN0: W przypadku pacjentek z HER2+ wczesnym rakiem piersi w stadium cT1a i b (tj. ≤1 cm) bez dowodów na zajęcie węzłów chłonnych (cN0), standardem opieki jest niezwłoczna operacja, a następnie leczenie uzupełniające w zależności od stopnia zaawansowania patomorfologicznego [silna rekomendacja; ●●] • cT1c, cN0: W przypadku pacjentek z HER2+ wczesnym rakiem piersi w stadium cT1c (tj. > 1 do ≤2 cm) bez dowodów na zajęcie węzłów chłonnych (cN0), standardem opieki jest operacja, a następnie leczenie uzupełniające. Jednakże, ze względu na obecne globalne praktyki, można rozważyć leczenie neoadjuwantowe (przedoperacyjne), a następnie operację i leczenie uzupełniające [silna rekomendacja; ●●; silne rozważenie; ○○] • pT1, pN0: W przypadku pacjentek z HER2+ wczesnym rakiem piersi w stadium pT1 bez dowodów na zajęcie węzłów chłonnych (pN0), standardem uzupełniającego leczenia systemowego jest paklitaksel + trastuzumab przez 12 tygodni, a następnie monoterapia trastuzumabem przez 9 miesięcy [silna rekomendacja; ●●] • ≥pT2, pN0: Chociaż leczenie neoadjuwantowe jest preferowane, u pacjentek leczonych pierwotnie operacyjnie, u których następnie stwierdzono chorobę w stadium ≥pT2 pN0, standardem opieki jest uzupełniająca chemioterapia + trastuzumab [silna rekomendacja; ●●] • ≥cT2 lub cN+: W przypadku pacjentek z HER2+ wczesnym rakiem piersi w stadium ≥cT2 lub z zajęciem węzłów chłonnych (cN+), standardem opieki jest terapia neoadjuwantowa z trastuzumabem + pertuzumabem + chemioterapią [silna rekomendacja; ●●] • pN+: Chociaż leczenie neoadjuwantowe jest preferowane, u pacjentek leczonych pierwotnie operacyjnie, u których następnie stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych w preparacie patomorfologicznym (pN+), standardem opieki jest uzupełniająca chemioterapia + trastuzumab z rozważeniem dodania pertuzumabu [silne rozważenie; ○○]

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [†]
	W przypadku pacjentek z HER2+ wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono całkowitą odpowiedź patomorfologiczną w preparacie chirurgicznym po zakończeniu neoadjuwantowego leczenia (trastuzumab + pertuzumab + chemioterapia), standardem opieki jest podawanie trastuzumabu do łącznego czasu 1 roku [silna rekomendacja; ●●]
BHAAAS 2023 (Bośnia i Hercegowina)	Terapia neoadjuwantowa we wczesnym stadium raka piersi (I/II) - Przed rozpoczęciem chemioterapii neoadjuwantowej zdecydowanie zaleca się omówienie opieki nad pacjentem na wielodyscyplinarnym konsylium onkologicznym [opinia ekspertów] - Należy rozważyć zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej w przypadku wszystkich wyczuwalnych guzów o stopniu zaawansowania cT2 lub większych, które są potrójnie ujemne (TNBC) lub HER2-dodatnie [IB / Opinia ekspertów] Należy rozważyć zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej w przypadku choroby cN1 z dodatnimi receptorami ER/PR w celu zmniejszenia stopnia zaawansowania w węzłach chłonnych pachowych (<i>downstaging</i>) [IB / Opinia ekspertów] - Tam, gdzie to możliwe, należy rozważyć dodanie pochodnych platyny do schematów neoadjuwantowych w celu zwiększenia odsetka całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) w przypadku guzów TNBC lub guzów związanych z mutacją BRCA [IIA / Opinia ekspertów] - Przed rozpoczęciem chemioterapii neoadjuwantowej należy rozważyć wykonanie badań obrazowych oceniających stopień zaawansowania (staging) [Opinia ekspertów] - Uzasadnione jest rozważenie zastosowania leku T-DM1 w leczeniu adjuwantowym u kobiet z chorobą HER2-dodatnią, u których nie uzyskano całkowitej odpowiedzi patologicznej [IIB / Opinia ekspertów] - Tam, gdzie to odpowiednie dla pacjentów i dostępne, należy rozważyć udział w badaniach klinicznych [Opinia ekspertów]
	Leczenie adjuwantowe we wczesnym stadium raka piersi (I/II) - Przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu chemioterapii adjuwantowej w przypadku guzów hormonododatnich można wziąć pod uwagę wyniki pooperacyjnych badań histopatologicznych oraz profilowanie ekspresji genów (tam, gdzie jest ono komercyjnie dostępne) [Opinia ekspertów] - Przed wydaniem zaleceń dotyczących chemioterapii adjuwantowej zdecydowanie zaleca się przedstawienie przypadku na wielodyscyplinarnym konsylium onkologicznym [Opinia ekspertów] - U kobiet przed menopauzą z chorobą hormonododatnią zdecydowanie zaleca się stosowanie tamoksyfenu lub inhibitora aromatazy z supresją jajników [IA / Opinia ekspertów] - Wszyscy pacjenci z chorobą hormonododatnią powinni otrzymywać terapię hormonalną (endokrynną) jako podstawę leczenia przez co najmniej 5 lat [IA / Opinia ekspertów]
Garutti 2023 (Włochy)	Rekomendacje dot. leczenia neoadjuwantowego Terapie neoadjuwantowa i adjuwantowa wiążą się z podobnymi wynikami przeżycia (<i>survival outcomes</i>), gdy ten sam schemat terapeutyczny jest stosowany w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym [Jakość dowodów: Wysoka Typ: Stwierdzenie faktu Zgodność panelu: 90%]

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [†]
	- Pacjenci z HER2-dodatnim rakiem piersi (BC) w stopniu klinicznym II i III powinni kwalifikować się do neoadjuwantowej terapii anty-HER2 [Jakość dowodów: Wysoka Typ: Silna rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] - Pacjenci z HER2-dodatnim rakiem piersi w stopniu cT1a/b cN0 mogą kwalifikować się do operacji na pierwszym etapie leczenia (<i>upfront surgery</i>), a następnie do terapii adjuwantowej schematem paklitaksel-trastuzumab [Jakość dowodów: Wysoka Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 90%] - U pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi w stopniu cT1c cN0 operacja na pierwszym etapie leczenia może stanowić opcję terapeutyczną, chociaż w wybranych przypadkach można rozważyć terapię neoadjuwantową [Jakość dowodów: Niska Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] - W przypadku HER2-dodatniego raka piersi z zajęciem węzłów chłonnych (N+) należy preferować terapię neoadjuwantową nad adjuwantową [Jakość dowodów: Wysoka Typ: Silna rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] - Status Ki-67 i receptorów hormonalnych można wziąć pod uwagę przy określaniu prawdopodobieństwa odniesienia korzyści z terapii neoadjuwantowej [Jakość dowodów: Niska Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] - Wiek pacjentów i choroby współistniejące powinny być odpowiednio uwzględnione przy określaniu właściwych opcji leczenia [Jakość dowodów: Niska Typ: Silna rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] - Schemat EC/AC x 4 – wP x 12 + trastuzumab jest jednym z preferowanych schematów terapeutycznych w leczeniu neoadjuwantowym. Tam, gdzie to możliwe, należy również stosować pertuzumab [Jakość dowodów: Wysoka Typ: Silna rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] - Schemat o zwiększonej gęstości dawkowania (<i>dose-dense schedule</i>) może być opcją w leczeniu neoadjuwantowym, w oparciu o cechy kliniczne pacjenta i cechy guza [Jakość dowodów: Niska Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 90%] Dodanie pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym zwiększa szansę na uzyskanie całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) i może poprawić wyniki leczenia [Jakość dowodów: Umiarkowana Typ: Stwierdzenie faktu Zgodność panelu: 100%] - Schemat TCH x 6 może być nieoptymalnym podejściem w leczeniu neoadjuwantowym [Jakość dowodów: Niska Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] - Schemat TCHP x 6 może być rozważany jako alternatywa dla schematu zawierającego antracykliny w leczeniu neoadjuwantowym, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobami współistniejącymi [Jakość dowodów: Umiarkowana Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] - U pacjentów w stopniu cT1N0 schemat wP x 12 + trastuzumab może być rozważany w wybranych przypadkach jako podejście przedoperacyjne [Jakość dowodów: Niska Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] - U wybranych pacjentów w stopniu cT1N0 schemat wP x 12 + trastuzumab + pertuzumab może stanowić odpowiednią strategię deeskalacji, jednak aktualne dowody są wciąż niewystarczające, aby proponować ten schemat bez zastosowania antracyklin po operacji [Jakość dowodów: Niska Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 90%]
Postępowanie po leczeniu neoadjuwantowym	

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [†]
	- pCR (całkowita odpowiedź patologiczna) jest głównym wyznacznikiem wyboru najlepszej strategii terapeutycznej u pacjentów, którzy zakończyli terapię neoadjuwantową [Jakość dowodów: Wysoka Typ: Stwierdzenie faktu Zgodność panelu: 100%] - Po terapii neoadjuwantowej należy kontynuować adjuwantową terapię anty-HER2 w przypadku stwierdzenia HER2-ujemnej choroby resztkowej [Jakość dowodów: Niska Typ: Silna rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] 6.1 Pacjenci, u których uzyskano pCR po neoadjuwantowej terapii anty-HER2, powinni otrzymywać adjuwantowy trastuzumab przez pozostały czas do ukończenia pełnego 1 roku całkowitej terapii anty-HER2 [Jakość dowodów: Wysoka Typ: Silna rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] - Neratynib nie powinien być rozważany w ciągu 1 roku od zakończenia leczenia trastuzumabem u pacjentów z wczesnym rakiem piersi HR-dodatnim i HER2-dodatnim, u których uzyskano pCR [Jakość dowodów: Niska Typ: Silna rekomendacja „przeciw” Zgodność panelu: 100%] - Pacjenci z chorobą resztkową po neoadjuwantowej terapii anty-HER2 powinni otrzymywać adjuwantowy T-DM1 w celu ukończenia 1 roku całkowitej terapii anty-HER2 [Jakość dowodów: Wysoka Typ: Silna rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] - Wybranych pacjentom z wczesnym rakiem piersi HR-dodatnim i HER2-dodatnim, u których nie uzyskano pCR, można zaproponować 1 rok terapii adjuwantowej neratynibem w ciągu 1 roku od zakończenia terapii anty-HER2, zgodnie z indywidualnym ryzykiem nawrotu choroby określonym na podstawie wyjściowego stopnia zaawansowania klinicznego i/lub patologicznego [Jakość dowodów: Niska Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 90%] - Wydaje się, że pacjenci w stopniu zaawansowania ypT1mic i ypT1a z ypN0 odnoszą korzyść ze strategii eskalacji leczenia w terapii adjuwantowej za pomocą T-DM1 [Jakość dowodów: Umiarkowana Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] - Pacjenci w stopniu zaawansowania ypN1mi mogą odnieść korzyść ze strategii eskalacji w terapii adjuwantowej [Jakość dowodów: Niska Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] - Stopień zaawansowania ypTis przy braku resztkowej choroby w węzłach chłonnych wiąże się z dobrym rokowaniem i nie należy w tym przypadku proponować eskalacji leczenia adjuwantowego [Jakość dowodów: Umiarkowana Typ: Silna rekomendacja „przeciw” Zgodność panelu: 100%] - Schemat wP x 12 + trastuzumab jest złotym standardem w przypadku HER2-dodatniego raka piersi (BC) w stopniu zaawansowania pT1pN0 o średnicy < 2 cm [Jakość dowodów: Umiarkowana Typ: Silna rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] - W I stopniu zaawansowania HER2-dodatniego raka piersi schemat TC x 6 + trastuzumab może oferować niską bezwzględną korzyść w zakresie przeżycia całkowitego (OS) przy znacznej toksyczności, w związku z czym nie jest zalecany [Jakość dowodów: Niska Typ: Silna rekomendacja „przeciw” Zgodność panelu: 100%] - W I stopniu zaawansowania HER2-dodatniego raka piersi nie należy proponować schematu EC x 4 – wP x 12 + trastuzumab + pertuzumab [Jakość dowodów: Wysoka Typ: Silna rekomendacja „przeciw” Zgodność panelu: 100%] - Przy wyborze pomiędzy adjuwantową terapią opartą na antracyklinach lub niezawierającą antracyklin u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi w stopniu pT ≤ 2 pN0 można wziąć pod uwagę wiek pacjenta oraz status receptorów hormonalnych [Jakość dowodów: Umiarkowana Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%]

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [†]
	• W przypadku HER2-dodatniego raka piersi w stopniu pT > 2 N0 schemat EC/AC x 4 – wP x 12 + trastuzumab jest jednym z preferowanych schematów w leczeniu adjuwantowym. W przypadku HER2-dodatniego raka piersi w stopniu pT > 2 N+ zaleca się również dodanie pertuzumabu [Jakość dowodów: Wysoka Typ: Silna rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] • W leczeniu adjuwantowym HER2-dodatniego raka piersi o wielkości > 2 cm lub z cechą N+ można rozważyć schemat o zwiększonej gęstości dawkowania (<i>dose-dense schedule</i>) [Jakość dowodów: Niska Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 90%] • Wydaje się, że dodanie pertuzumabu w leczeniu adjuwantowym u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi z cechą N+ poprawia wyniki odległe [Jakość dowodów: Wysoka Typ: Stwierdzenie faktu Zgodność panelu: 100%] • Schemat TCH x 6 może być nieoptymalnym podejściem adjuwantowym w HER2-dodatnim raku piersi o wielkości > 2 cm lub z cechą N+ [Jakość dowodów: Niska Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] • Schemat TCHP x 6 może być rozważany jako alternatywa dla schematów zawierających antracykliny w leczeniu adjuwantowym HER2-dodatniego raka piersi o wielkości > 2 cm lub z cechą N+, w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego/chorobami współistniejącymi [Jakość dowodów: Umiarkowana Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] • Pacjentom z HR-dodatnim, HER2-dodatnim rakiem piersi wysokiego ryzyka z cechą pN+ można zaproponować roczną terapię adjuwantową neratynibem po optymalnym leczeniu adjuwantowym z zastosowaniem chemioterapii (CT) opartej na antracyklinach/taksanach oraz trastuzumabu [Jakość dowodów: Niska Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 90%] • Rocznią terapię adjuwantową neratynibem można rozważyć u starannie wyselekcjonowanych pacjentów z wczesnym, HR-dodatnim, HER2-dodatnim rakiem piersi o wielkości > 2 cm bez zajęcia węzłów chłonnych, po optymalnym leczeniu adjuwantowym chemioterapią (CT) i trastuzumabem [Jakość dowodów: Niska Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 90%] • U pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi z cechą N+ należy proponować dodanie pertuzumabu do adjuwantowej chemioterapii (CT) zawierającej trastuzumab [Jakość dowodów: Wysoka Typ: Silna rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] • U pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi o wielkości < 2 cm z cechą N- (bez zajęcia węzłów chłonnych) nie należy proponować dodawania pertuzumabu do adjuwantowej chemioterapii (CT) zawierającej trastuzumab [Jakość dowodów: Wysoka Typ: Silna rekomendacja „przeciw” Zgodność panelu: 100%] • U pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi o wielkości > 2 cm z cechą N- dodanie pertuzumabu do adjuwantowej chemioterapii (CT) zawierającej trastuzumab można proponować w wybranych przypadkach [Jakość dowodów: Niska Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] • Pacjenci z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi powinni otrzymywać terapię anti-HER2 łącznie przez 12 miesięcy [Jakość dowodów: Wysoka Typ: Silna rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%] • W wybranych przypadkach (tj. niskie ryzyko nawrotu raka piersi lub zmniejszona tolerancja na terapię anti-HER2) można rozważyć wczesne przerwanie terapii anti-HER2 (po 6 miesiącach) [Jakość dowodów: Niska Typ: Słaba rekomendacja „za” Zgodność panelu: 100%]
Gandhi 2022 (Kanada)	Rekomendacje dot. kwalifikacji pacjentów do terapii neoadjuwantowej

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [†]
	- Chemioterapia neoadjuwantowa (NAC) jest standardem leczenia wszystkich miejscowo zaawansowanych raków piersi (LABC), definiowanych jako guzy T3/T4 i/lub N2-3, oraz wszystkich zapalnych raków piersi, niezależnie od biomarkerów [Wynik: 84/96 (87,50%); Siła rekomendacji: Silna] - Sugeruje się, że raki zrazikowe mogą nie odpowiadać dobrze na NAC; jednakże, wobec braku dowodów 1 poziomu sugerujących inaczej (oraz ze względu na możliwość występowania guzów o mieszanym utkaniu histologicznym), miejscowo zaawansowane raki piersi (LABC) o utkaniu zrazikowym nadal często będą leczone za pomocą NAC [Wynik: 77/88 (87,50%); Siła rekomendacji: Warunkowa] - Guzy w stopniu T1-2 z pierwotną (wyjściową) chorobą N1, które są ER-dodatnie, HER2-ujemne i uznane za operacyjne, mogą być w wielu przypadkach rozważane do operacji na pierwszym etapie leczenia (<i>upfront surgery</i>). Niemniej jednak pacjentom można nadal zaproponować NAC, w szczególności w celu zmniejszenia stopnia zaawansowania (<i>downstage</i>) umożliwiającego operację oszczędzającą pierś i/lub pozwalającego na wykonanie biopsji węzła chłonnego wartowniczego [Wynik: 82/96 (85,42%); Siła rekomendacji: Warunkowa] - NAC jest standardem leczenia dla wszystkich pacjentów z potrójnie ujemnym i HER2-dodatnim rakiem piersi, u których występuje choroba w stopniu T2N0 lub TxN1 i którzy kwalifikują się do chemioterapii. W idealnym przypadku guzy powinny być możliwe do oceny w ramach monitorowania odpowiedzi klinicznej (tj. powinny być wyczuwalne palpacyjnie) [Wynik: 78/93 (83,87%); Siła rekomendacji: Silna] - Zastosowanie NAC w przypadku guzów potrójnie ujemnych lub HER2-dodatnich z cechą T1N0 można rozważać w zależności od indywidualnego przypadku (<i>case-by-case basis</i>). Specyficzne cechy guza (na przykład wyższy stopień złośliwości [<i>grade</i>] lub zmiany T1c) mogą pomóc w lepszej selekcji pacjentów; głównym czynnikiem branym pod uwagę jest prawdopodobnie wybór schematu chemioterapii, który może zostać zaproponowany przed- lub pooperacyjnie (na przykład schemat oszczędzający antracykliny dla zmiany T1a/b). Należy zapoznać się z sekcją dotyczącą leczenia NAC poniżej [Wynik: 73/86 (84,88%); Siła rekomendacji: Warunkowa] - NAC można zaproponować każdemu pacjentowi w celu zmniejszenia stopnia zaawansowania guza (<i>tumor down-staging</i>), aby ułatwić przeprowadzenie operacji oszczędzającej pierś (może to być zdeterminowane stosunkiem wielkości guza do wielkości piersi, a niekoniecznie wyjściowym stopniem zaawansowania). [Wynik: 72/94 (76,60%); Siła rekomendacji: Warunkowa] Rekomendacje dot. wyboru schematu terapii neoadjuwantowej - Przy wyborze chemioterapii neoadjuwantowej (NAC) zawsze bierze się pod uwagę cechy pacjenta i choroby. W odniesieniu do konkretnych schematów chemioterapii neoadjuwantowej kolejność podawania leków (antracykliny czy taksany jako pierwsze) można ustalić na podstawie cech pacjenta i choroby w celu optymalizacji pCR (całkowitej odpowiedzi patologicznej). Terapie celowane anty-HER2 są zazwyczaj podawane z komponentą taksanową (patrz sekcja dotycząca leków celowanych) [Wynik: 35/43 (81,40%); Siła rekomendacji: Warunkowa] - Przy wyborze NAC zawsze bierze się pod uwagę cechy pacjenta i choroby. W odniesieniu do konkretnych schematów chemioterapii neoadjuwantowej schematy oszczędzające antracykliny (<i>anthracycline-sparing regimens</i>) można rozważyć w szczególności u pacjentów z wysokim ryzykiem kardiotoxyczności. Schemat docetaksel, karboplatyna i trastuzumab (TCH) przez 6 cykli jest uzasadnionym schematem NAC oszczędzającym antracykliny w chorobie HER2-dodatniej. Dodatkowa uwaga: Należy wziąć pod uwagę, że dowody na równoważną skuteczność schematu TCH względem neoadjuwantowego schematu opartego na antracyklinach i taksanach dotyczą połączenia z pertuzumabem (TCHP); dostęp do pertuzumabu w Kanadzie w obecnym czasie nie jest jednolity [Wynik: 39/40 (97,50%); Siła rekomendacji: Silna]

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [†]
	• Przy wyborze NAC zawsze bierze się pod uwagę cechy pacjenta i choroby. W odniesieniu do konkretnych schematów chemioterapii neoadjuwantowej w przypadku stosowania schematów z antracyklinami/taksanami (trzeciej generacji), u pacjentów, którzy mogą je tolerować, można rozważyć schematy o zwiększonej gęstości dawkowania (<i>dose-dense</i>, podawane co dwa tygodnie), w szczególności w przypadku raków ER-ujemnych (ze względu na niewielką poprawę wyników). Należy wziąć pod uwagę tolerancję i toksyczność [Wynik: 39/41 (95,12%); Siła rekomendacji: Silna] • Przy wyborze NAC zawsze bierze się pod uwagę cechy pacjenta i choroby. W odniesieniu do konkretnych schematów chemioterapii neoadjuwantowej krótsze schematy chemioterapii, w tym oparte na taksanach (takie jak TC lub podawany co tydzień paklitaksel z trastuzumabem w chorobie HER2-dodatniej) są czasami rozważane indywidualnie w zależności od przypadku (<i>case-by-case basis</i>), biorąc pod uwagę wyjściowy stopień zaawansowania guza, preferencje pacjenta i kwestie toksyczności. Należy odnotować brak danych w tym obszarze, a także implikacje związane z potencjalną koniecznością dalszego leczenia pooperacyjnego z powodu choroby resztkowej oraz kryteria kwalifikacji do tych dodatkowych terapii (przykład: dane dotyczące adjuwantowego T-DM1 dotyczą pacjentów HER2-dodatnich, którzy otrzymali 6 lub więcej cykli NAC). Należy zapoznać się z sekcją dotyczącą dodatkowych terapii adjuwantowych [Wynik: 29/36 (80,56%); Siła rekomendacji: Warunkowa] • Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) została uznana za istotny wskaźnik zastępczy (<i>prognostic surrogate</i>) dla konkretnych podtypów raka piersi, w szczególności potrójnie ujemnego oraz ER-ujemnego, HER2-dodatniego (przy zastosowaniu terapii anty-HER2). Dodatkowe terapie systemowe poprawiają rokowania w przypadku potrójnie ujemnych i HER2-dodatnich raków, u których występuje choroba resztkowa (brak pCR) po NAC. Dlatego też poprawa odsetków pCR oznacza, że mniejsza liczba pacjentów z tymi podtypami może wymagać dodatkowej terapii systemowej po operacji. Biorąc pod uwagę te zasady, w odniesieniu do terapii celowanych podczas NAC trastuzumab należy podawać podczas części taksanowej schematu NAC u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi [Wynik: 38/39 (97,44%); Siła rekomendacji: Silna] • W odniesieniu do terapii celowanych podczas NAC obecne dowody wskazują, że dodanie pertuzumabu do NAC w chorobie HER2-dodatniej nie poprawia wyników w zakresie przeżycia (<i>survival outcomes</i>); poprawia jednak odsetek pCR po NAC, gdy jest podawany razem z trastuzumabem i taksanem. Jeśli jest dostępny, można go rozważyć w celu poprawy pCR (uzasadnienie jak wyżej). Takie podejście może być preferowane w przypadku miejscowo zaawansowanego raka piersi (LABC) lub pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych, biorąc pod uwagę obciążenie chorobą i dane dotyczące leczenia adjuwantowego. Niemniej jednak, pertuzumab nie jest obecnie uznawany za standard opieki w Kanadzie, ani w terapii NAC, ani adjuwantowej. Przy rozważaniu terapii pertuzumabem należy wziąć pod uwagę implikacje dotyczące dostępności i zasobów [Wynik: 35/42 (83,33%); Siła rekomendacji: Warunkowa]
ASCO 2021 (USA)	Rekomendacje dot. leczenia neoadjuwantowego u chorych HER2-dodatnich • Pacjentom z HER2-dodatnią chorobą z zajęciem węzłów chłonnych (<i>node-positive</i>) lub wysokiego ryzyka bez zajęcia węzłów chłonnych (<i>node-negative</i>) należy zaproponować terapię neoadjuwantową schematem zawierającym antracyklinę i taksan, lub schematem bez antracyklin, w skojarzeniu z trastuzumabem. Pertuzumab może być stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu neoadjuwantowym [Typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna]. • Pacjentom z HER2-dodatnią chorobą w stopniu zaawansowania T1a N0 i T1b N0 nie należy rutynowo proponować chemioterapii neoadjuwantowej ani leków anty-HER2 poza badaniami klinicznymi [Typ: nieformalny konsensus; Jakość dowodów: pośrednia; Siła rekomendacji: umiarkowana]
ASCO 2020 (USA)	Rekomendacja dodana w 2020 r. dot. leczenia adjuwantowego:

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [†]
	- Pacjentom z HER2-dodatnim rakiem piersi, u których podczas zabiegu operacyjnego po standardowej chemioterapii przedoperacyjnej i terapii celowanej anty-HER2 stwierdzono inwazyjną chorobę resztkową (w badaniu histopatologicznym), należy zaproponować 14 cykli leczenia adjuwantowego trastuzumabem em-tanżyną, chyba że wystąpi nawrót choroby lub niemożliwa do opanowania toksyczność [Typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna]. Rekomendacje niezmienione w porównaniu z 2018 r. dot. leczenia adjuwantowego: - Trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią jest zalecany u wszystkich pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi z zajęciem węzłów chłonnych (node-positive) oraz u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi bez zajęcia węzłów chłonnych (<i>node-negative</i>) (> 1 cm). Terapię trastuzumabem można rozważyć w przypadku małych guzów bez zajęcia węzłów chłonnych (≤ 1 cm). Trastuzumab można podawać z dowolnym akceptowalnym schematem chemioterapii adjuwantowej. - Jednoczesne podawanie trastuzumabu z antracyklinowym składnikiem schematu chemioterapii nie jest zalecane ze względu na potencjalne zwiększone ryzyko kardiotoxyczności. Trastuzumab należy preferencyjnie podawać jednocześnie (a nie sekwencyjnie) ze schematem chemioterapii niezawierającym antracyklin. Mniejszą kardiotoxyczność obserwuje się w przypadku schematu docetaksel-karboplatyna-trastuzumab niż w przypadku schematu doksorubicyna-cyklofosfamid → docetaksel-trastuzumab, dlatego schemat docetaksel-karboplatyna-trastuzumab jest zalecany u pacjentów z wyższym ryzykiem kardiotoxyczności. Nie ma dowodów z badań III fazy uzasadniających dodanie trastuzumabu do niektórych schematów chemioterapii, takich jak docetaksel-cyklofosfamid. Niemniej jednak schematy te mogą być stosowane i stanowią uzasadnione opcje, w szczególności w celu zminimalizowania kardiotoxyczności u niektórych pacjentów. Pacjentom należy zaproponować łącznie 1 rok leczenia adjuwantowego trastuzumabem, z regularną oceną funkcji serca w tym okresie. - Pacjentom z wczesnym, HER2-ujemnym rakiem piersi, u których podczas zabiegu operacyjnego po standardowej terapii przedoperacyjnej opartej na antracyklinach i taksanach stwierdzono inwazyjną chorobę resztkową (w badaniu histopatologicznym), można zaproponować od sześciu do ośmiu cykli leczenia adjuwantowego kapecitabiną. Lekarze mogą dodać 1 rok adjuwantowego pertuzumabu do chemioterapii wielolekowej opartej na trastuzumabie u pacjentów z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi. Uwagi uzupełniające: Panel Ekspertów preferencyjnie popiera zastosowanie pertuzumabu w populacji pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych i HER2-dodatnich, ze względu na klinicznie nieistotną bezwzględną korzyść zaobserwowaną wśród pacjentów bez zajęcia węzłów chłonnych. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 3,8 roku stwierdzono, że pertuzumab zapewnia umiarkowaną korzyść w zakresie przeżycia wolnego od choroby; pierwsza zaplanowana analiza pośrednia nie wykazała korzyści w zakresie przeżycia całkowitego. - Brak jest danych, które mogłyby stanowić wytyczne co do czasu trwania leczenia pertuzumabem u pacjentów, którzy otrzymali pertuzumab w leczeniu neoadjuwantowym i uzyskali całkowitą odpowiedź patologiczną. - Lekarze mogą zastosować przedłużoną terapię adjuwantową neratynibem u pacjentów z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi.
Leczenie adjuwantowe: Konsensus HERe2cure 2020 (Bośnia i Hercegowina)	• preferowane protokoły: AC/EC-> taksan + trastuzumab +/- pertuzumab; TCH +/- pertuzumab; • wysokie ryzyko wznowy (N+ i/lub HR-): schemat powinien obejmować pertuzumab (z trastuzumabem, przez 1 rok – łącznie z leczeniem neoadjuwantowym anty-HER2); Podjęcie optymalne w leczeniu adjuwantowym – oparte na odpowiedzi na neoadjuwant (3-6 c. trastuzumab +/- pertuzumab + CHT): • pCR i wysokie ryzyko wznowy (wyjściowo N+ i/lub HR-): pertuzumab + trastuzumab;

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wytyczne

Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium[†]

- **pCR – pozostałe pacjentki: trastuzumab;**
- **brak pCR: trastuzumab emtanzyna** (14 cykli); jeżeli przerwano z powodu toksyczności – kontynuacja leczenia anty-HER2 **trastuzumabem +/- pertuzumab** do dopełnienia roku terapii.

AC – schemat chemioterapii: antracyklina (doksorubicyna) i cyklofosfamid; **BC** – rak piersi (z ang. *Breast Cancer*); **CHT / CT** – chemioterapia; **cN (0, 1, 2, 3)** – kliniczna ocena węzłów chłonnych (przed operacją, na podstawie badań obrazowych i fizykalnych); **ct (1, 2, 3, 4)** – kliniczna ocena wielkości guza pierwotnego (przed operacją); **EBc** – wczesny rak piersi (z ang. *Early Breast Cancer*); **EC** – schemat chemioterapii: epirubicyna i cyklofosfamid; **ER** – receptory estrogenowe; **ET** – terapia hormonalna (endokrynną) (z ang. *Endocrine Therapy*); **G-CSF** – czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów; **H** – trastuzumab; **HER2** – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; **HR** – receptory hormonalne (estrogenowe i/lub progesteronowe); **HT** – hormonoterapia; **IBC** – zapalny rak piersi (z ang. *Inflammatory Breast Cancer*); **LABC** – miejscowo zaawansowany rak piersi (z ang. *Locally Advanced Breast Cancer*); **LHRH** – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę; **LVEF** – frakcja wyrzutowa lewej komory serca; **MZ** – Ministerstwo Zdrowia; **N+** – obecność przerzutów w węzłach chłonnych; **N- / NO** – brak przerzutów w węzłach chłonnych; **NAC / NST** – neoadjuwantowe (przedoperacyjne) leczenie systemowe; **P** – pertuzumab (lek celowany anty-HER2); **pCR** – całkowita odpowiedź patomorfologiczna (z ang. *Pathological Complete Response*); **pN** – ocena węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym (po operacji); **pT** – ocena wielkości guza w badaniu histopatologicznym (po operacji); **PR** – receptory progesteronowe; **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **RT** – radioterapia; **T** – taksany (grupa leków: paklitaksel lub docetaksel); **T-DM1** – ado-trastuzumab emtanzyna; **TC** – schemat: docetaksel i cyklofosfamid; **TCH** – schemat: docetaksel, karboplatyna i trastuzumab; **TCHP** – schemat: docetaksel, karboplatyna, trastuzumab i pertuzumab; **TH / PH** – schemat: taksan (paklitaksel lub docetaksel) i trastuzumab; **THP** – schemat: taksan, trastuzumab i pertuzumab; **TNBC** – potrójnie ujemny rak piersi (z ang. *Triple-Negative Breast Cancer*); **WP** – paklitaksel podawany w schemacie cotygodniowym (z ang. *weekly Paclitaxel*); **ypN / ypT** – stadium zaawansowania (węzłów/guza) ocenione po chemioterapii przedoperacyjnej.

[^] wszystkie zalecenia zawarte w tabeli dotyczą wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi HER2-dodatniego, o ile nie zaznaczono inaczej

[†] w tabeli pominięto zalecenia dotyczące hormonoterapii – powinna być ona prowadzona u chorych na raka HR+, niezależnie od leczenia anty-HER2 oraz szczegółowe zalecenia dotyczące wyboru schematu chemioterapii (z uwagi na brak różnic dotyczących wyboru CHT, bez względu na stosowanie lub niestosowanie pertuzumabu w ramach terapii anty-HER2)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Rak piersi z nadekspresją receptora HER2 lub amplifikacją genu *HER2* (HER2-dodatni rak piersi) jest podtypem nowotworu piersi o szczególnie agresywnym przebiegu klinicznym oraz gorszym rokowaniu. W przypadku pacjentek z guzem we wczesnym stadium zaawansowania, wprowadzenie do terapii okołoperacyjnej pierwszego leku anty-HER2 – trastuzumabu – istotnie wydłużyło okres wolny od wznowy choroby względem dotychczas stosowanej samej chemioterapii i leczenia lokoregionalnego. Niemniej, duża część (około 30%) pacjentek leczonych trastuzumabem wciąż doświadczała wznowy nowotworu (Cameron 2017). Znaczącym krokiem w kierunku dalszej poprawy rokowania chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi było dodanie do systemowego leczenia przedoperacyjnego drugiego, działającego komplementarnie przeciwciała anty-HER2 – pertuzumabu. Od listopada 2019 roku pertuzumab w neoadjuwancji jest w Polsce refundowany w wąskiej populacji pacjentek obciążonych występowaniem dodatkowych czynników ryzyka wznowy, w postaci wyjściowego zajęcia węzłów chłonnych, przy jednocześnie dużych rozmiarach guza (>2 cm) (MZ 23/10/2019). Istotną zmianę w rokowaniu chorych w grupie wysokiego ryzyka przyniosło także włączenie do programu lekowego B.9.FM., w marcu 2022 roku, adjuwantowego leczenia trastuzumabem emtanzyną (koniugat przeciwciała i leku cytotoksycznego) jako opcji ratunkowej dla chorych, u których nie udało się uzyskać całkowitej odpowiedzi patologicznej na leczenie neoadjuwantowe anty-HER2 (MZ 21/02/2022). W obecnym kształcie program lekowy B.9.FM. nie jest jednak w pełni spójny z zaleceniami wytycznych klinicznych w odniesieniu do leczenia wspomnianej grupy chorych. Możliwości intensyfikacji leczenia po zabiegu chirurgicznym pacjentki z wyjściową cechą N+ jest obecnie zróżnicowana, w zależności od wielkości guza, jak i etapu postępowania, w którym wykryty zostanie dodatni stan węzłów chłonnych

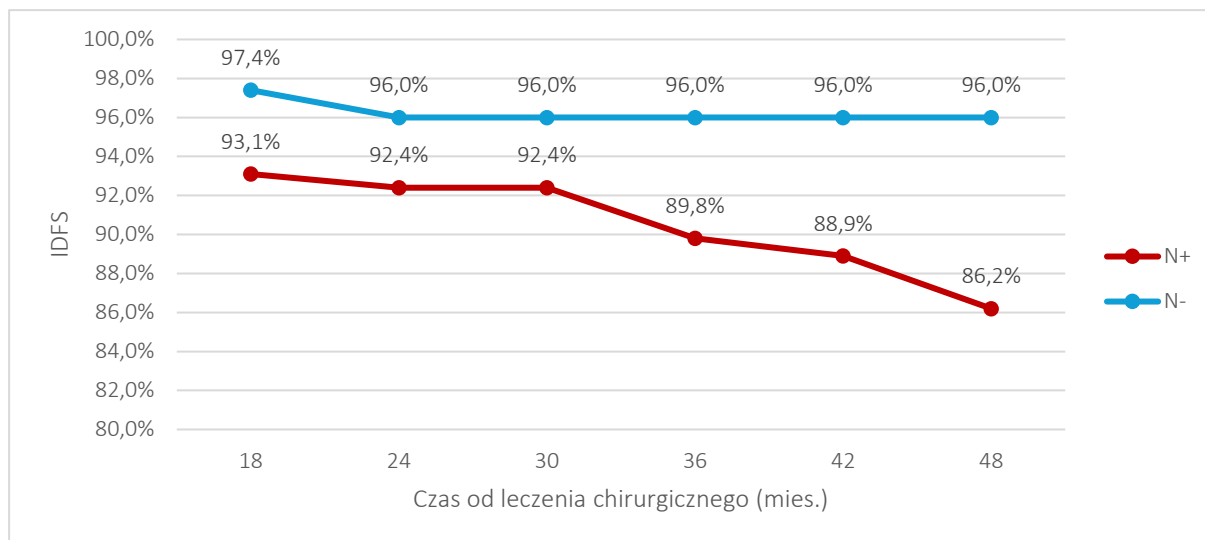
Zgodnie z aktualnymi zaleceniami towarzystw naukowych, obecnie większość pacjentek z wyjściowo stwierdzoną cechą cN+, rozpoczyna leczenie wczesnego raka piersi od systemowej terapii neoadjuwantowej. Pacjentki z wyjściowo powiększonymi i zajętymi węzłami chłonnymi (cN+), u których średnica guza nie przekracza 2 cm, nie mają możliwości zastosowania pertuzumabu w ramach leczenia przedoperacyjnego. Oznacza to, że pomimo obecności czynnika bardzo wysokiego ryzyka wznowy, jakim jest zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, pacjentki te pozbawione są dostępu do podwójnej blokady receptora HER2 w fazie neoadjuwantowej. Należy również zaznaczyć, że w grupie chorych z klinicznie dodatnimi węzłami chłonnymi (cN+) i dużym guzem (≥ 2 cm), które na obecnych warunkach programu lekowego kwalifikują się do przedoperacyjnej terapii pertuzumabem i trastuzumabem, ograniczenie podwójnej blokady HER2 wyłącznie do krótkotrwałego leczenia neoadjuwantowego (od 3 do 6 cykli) jest

strategią niewystarczającą. Choć leczenie to pozwala u części pacjentek na osiągnięcie całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR), nadal są one obciążone podwyższonym ryzykiem nawrotu nowotworu.

Nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi patologicznej na leczenie neoadjuwantowe z udziałem chemioterapii i leków anti-HER2 stanowi czynnik podwyższonego ryzyka wznowy i wskazanie do zastosowania w leczeniu adjuwantowym koniugatu przeciwciało-lek trastuzumab-emtanzyna, objętego refundacją. Pacjentki, u których po leczeniu neoadjuwantowym uzyskano tpCR mają ogółem lepsze rokowanie i w przypadku większości z nich pooperacyjne kontynuowanie leczenia anti-HER2 wyłącznie trastuzumabem jest uważane za wystarczające. Niemniej, jak wskazują wyniki aktualnych obserwacji, chore z wyjściowo większym zaawansowaniem nowotworu z uwagi na wyjściową obecność zajętego węzła chłonnego (jednego lub większej ich liczby; cN+) stanowią podgrupę nadal obciążoną podwyższonym ryzykiem wznowy. W opublikowanej analizie współczesnej kohorty chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy, leczonych neoadjuwantowo chemioterapią z trastuzumabem i pertuzumabem, a następnie, po stwierdzeniu całkowitej odpowiedzi na leczenie patologicznej (tpCR), wyłącznie trastuzumabem w adjuwancji, w rzeczywistej praktyce w USA widoczna była wyraźna, liczbowa różnica pomiędzy grupami cN+ i cN- w inwazyjnym ryzyku wznowy. W grupie cN- z tpCR wysoki, 96-procentowy wskaźnik IDFS obserwowany po 2 latach od leczenia chirurgicznego utrzymywał się w kolejnych latach obserwacji (po 4 latach obserwacji nadal wynosił 96%). W grupie z cN+, pomimo uzyskania tpCR, wskaźnik IDFS corocznie malał, od 92,4% po 2 latach, do 86,2% po 4 latach od zabiegu chirurgicznego, a 70% wznów stanowiły wznowy uogólnione (*O'Shaughnessy 2021*).

Na wykresie poniżej przedstawiono wskaźniki iDFS w grupach chorych z cN+ i cN- z omówionego wyżej badania obserwacyjnego *O'Shaughnessy 2021*. Po 4 latach od leczenia chirurgicznego ryzyko nawrotu inwazyjnego nowotworu było u chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych ponad trzykrotnie wyższe niż u pacjentek bez cechy cN+ (odpowiednio 13,8% vs 4,0%). W świetle tych danych autorzy badania wprost rekomendują, aby w celu poprawy wyników leczenia u pacjentek początkowo N+, osiągających tpCR, jako alternatywę dla samej monoterapii trastuzumabem rozważyć w adjuwancji zastosowanie terapii skojarzonej trastuzumabem i pertuzumabem. Jak wskazuje przeprowadzony przegląd wytycznych klinicznych, z tym zaleceniem zgadzają się obecnie renomowane towarzystwa naukowe, wydające wytyczne praktyki klinicznej, w tym ESMO, NCCN i grupa polskich ekspertów, która zaadaptowała wytyczne NCCN dla Polski.

Wykres 2. Prawdopodobieństwo przeżycia bez choroby inwazyjnej (IDFS; ang. *Invasive Disease-Free Survival*) chorych z tpCR po leczeniu neoadjuwantowym chemioterapią, trastuzumabem i pertuzumabem, a następnie trastuzumabem w adjuwancji, w zależności od stanu węzłów chłonnych, w okresie 18-48 mies. po leczeniu chirurgicznym (O'Shaughnessy 2021)



Kolejną subpopulacją z niezaspokojoną potrzebą terapeutyczną są chore, u których zajęcie węzłów chłonnych nie jest wykrywane na etapie przedoperacyjnej oceny klinicznej i radiologicznej. Pacjentki te często kwalifikowane są do leczenia chirurgicznego z pominięciem systemowego leczenia neoadjuwantowego (leczenie zabiegowe *upfront*). W przypadku, gdy obecność przerzutów w węzłach chłonnych (pN+) zostaje stwierdzona dopiero w pooperacyjnym badaniu patomorfologicznym, chore te cechują się wysokim ryzykiem wznowy. Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi praktyki klinicznej, ta grupa pacjentek bezwzględnie wymaga wdrożenia podwójnej blokady HER2 w leczeniu adjuwantowym.

Celem okołooperacyjnego leczenia wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi jest minimalizacja ryzyka wznowy nowotworu po leczeniu chirurgicznym, a ostatecznie – całkowite wyleczenie. Restrykcyjne kryteria kwalifikacji do leczenia pertuzumabem w ramach terapii neoadjuwantowej oraz brak możliwości kontynuacji „podwójnej blokady” anty-HER2 w okresie pooperacyjnym, do dopełnienia roku terapii anty-HER2 powodują, że nie każda pacjentka może otrzymać leczenie adjuwantowe o intensywności adekwatnej do ryzyka wznowy. Obecnie w Polsce pacjentki z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych i dużym guzem mogą otrzymać tylko krótki kurs leczenia „podwójną blokadą” anty-HER2 (3-6 cykli) z udziałem pertuzumabu, w ramach terapii neoadjuwantowej. Chore z guzem mniejszym niż 2 cm nie są uprawnione do refundacji pertuzumabu na żadnym etapie leczenia, podobnie jak pacjentki, u których jako pierwotne leczenie zastosowano zabieg chirurgiczny, bez wstępnego leczenia systemowego, a dodatni stan węzła chłonnego stwierdzono dopiero w badaniu patologicznym. W przypadku chorych z N+,

u których po leczeniu neoadjuwantowym nie uzyskano całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie (brak tpCR, tj. inwazyjna choroba resztkowa) możliwa jest intensyfikacja leczenia systemowego z zastosowaniem, pooperacyjnie, trastuzumabu emtanzyny. Pacjentki z N+ z tpCR, tj. bez choroby resztkowej po neoadjuwancie, są obecnie pozbawione opcji intensyfikacji leczenia pooperacyjnego, mimo danych obserwacyjnych wskazujących, że pomimo uzyskania odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe z udziałem leków anti-HER2 mają one nadal większe ryzyko wznowy, niż pacjentki bez zajętych wyjściowo węzłów chłonnych.

Szczególną uwagę zwraca ponadto profil demograficzny docelowej grupy chorych. Rak piersi HER2-dodatni występuje ze zwiększoną częstością u kobiet młodszych, a mediana wieku chorych w momencie diagnozy jest o około 5 lat niższa niż w ogólnej populacji chorych na ten nowotwór. Z tego względu choroba ta uderza w kobiety w wieku rozrodczym oraz w okresie ich największej aktywności zawodowej, w tym niejednokrotnie kobiety opiekujące się małymi dziećmi. Progresja nowotworu i przedwczesna śmierć młodej kobiety wiążą się z bezpowrotną utratą średnio aż 20 lat oczekiwanego życia na każdą zmarłą pacjentkę. Stanowi to niewyobrażalną stratę zarówno w wymiarze osobistym, rodzinnym, jak i z punktu widzenia całego społeczeństwa. Udostępnienie zintensyfikowanej terapii skojarzonej każdej chorej z wysokim ryzykiem wznowy we wczesnym stadium zaawansowania raka piersi jest kluczowe w zapobieganiu tym przedwczesnym zgonom.

3 Oceniana interwencja

Pertuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, skierowanym przeciwko subdomenie II zewnątrzkomórkowej domeny dimeryzacji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, ang. *human epidermal growth factor 2*). Zwiększona aktywność przeciwnowotworowa, wynikająca z dodania pertuzumabu do standardowej terapii skojarzonej chemioterapią z trastuzumabem zachodzi w mechanizmie tzw. podwójnej blokady receptora HER2. Trastuzumab blokuje subdomenę IV zewnątrzkomórkowej domeny HER2, hamując przede wszystkim przekazywanie sygnału oraz wywołując cytotoksyczność zależną od przeciwciał (ADCC, ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*). Natomiast pertuzumab poprzez związanie domeny II receptora HER2 blokuje heterodimeryzację HER2 z innymi, aktywowanymi odpowiednimi ligandami — członkami rodziny HER, w tym EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*), HER3 i HER4. Lek ten, podobnie jak trastuzumab, indukuje także ADCC. W rezultacie łączne zastosowanie trastuzumabu i pertuzumabu wywołuje efekt komplementarny, hamując sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez szlak kinazy aktywowanej mitogenami

(MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) i kinazy 3 fosfoinozytolowej (PI3K-AKT-mTOR) – wskutek czego dochodzi do zahamowania wzrostu komórek i apoptozy (*ChPL Perjeta*).

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 (*ChPL Phesgo*).

Produkt leczniczy Perjeta® został po raz pierwszy zatwierdzony do stosowania na terytorium Unii Europejskiej i USA w 2013 r. (*KE Perjeta 2013, FDA 2017*). Poszerzenie wskazań rejestracyjnych o możliwość stosowania tego leku w leczeniu adjuwantowym nastąpiło w 2017 r. dla USA (*FDA 2017*) oraz w 2018 r. dla UE (*KE Perjeta 2018*).

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

3.1 Charakterystyka ocenianej interwencji

Ocenianą (wnioskowaną) interwencję stanowi leczenie skojarzone pertuzumabem z trastuzumabem, podawanymi niezależnie (jako produkty lecznicze Perjeta® i Herceptin) lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego (produkt leczniczy Phesgo). W tabelach poniżej zestawiono najważniejsze informacje o wnioskowanym skojarzeniu, ujęte w aktualnych charakterystykach produktów leczniczych.

Tabela 13. Leki stosowane obecnie w ramach skojarzonej terapii pertuzumabem i trastuzumabem - podstawowe informacje z charakterystyki produktu leczniczego Phesgo (*ChPL Phesgo*).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1497/001 (1200 mg/600 mg) EU/1/20/1497/002 (600 mg/600 mg)
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu	21 grudnia 2020 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	22 września 2025 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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 zaburzenia 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 nieresekcijną 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. Po ustaleniu bezpieczeństwa stosowania terapii opartej na pertuzumabie, lekarz może ocenić, czy podawanie produktu leczniczego Phesgo poza placówką medyczną (np. w warunkach domowych) przez fachowy personel medyczny jest możliwe. Aby zapobiec błędom 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. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Phesgo muszą mieć guz wykazujący ekspresję HER2, definiowaną jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) i (lub) współczynnik ≥ 2.0 w badaniu metodą hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH), oceniane za pomocą zwalidowanego testu.
Wskazania do stosowania*	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	
Dawkowanie i sposób podawania	

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 docetakselem. Leczenie produktem leczniczym Phesgo można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności, nawet jeśli leczenie docetakselem zostało przerwane.

Rak piersi we wczesnym stadium

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

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

Opóźnienie lub pominięcie dawki

Jeśli czas pomiędzy dwoma kolejnymi wstrzyknięciami wynosi:

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

Modyfikacje dawki

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

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.

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.

Sposób podawania

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

Przeciwwskazania Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<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
--	---

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 14. Leki stosowane obecnie w ramach skojarzonej terapii pertuzumabem i trastuzumabem - podstawowe informacje z charakterystyki produktów leczniczych Perjeta® (*ChPL Perjeta*) oraz produktów zawierających trastuzumab iv lub sc.

	Pertuzumab	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
Podmioty odpowiedzialne, posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu†	Roche Registration GmbH	• Roche Registration GmbH (Herceptin) • 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) • CuraTeQ Biologics s.r.o. (Dazublys) • Sandoz GmbH (Herwenda) • Prestige Biopharma Belgium BVBA (Tuznue)	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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

	Pertuzumab	Trastuzumab do wlewu IV	Trastuzumab do wstrzyknięcia SC
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 dimerizacji (subdomena II) białka receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), dzięki czemu blokuje zależną od ligandu heterodimerizację 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 fosfoinozylowej (PI3K). Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto pertuzumab pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (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.	Trastuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się wybiórczo z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika 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 przeciwciała (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.	Produkt Herceptin do podawania podskórnego zawiera rekombinowaną hialuronidazę ludzką (rHuPH20), enzym wykorzystywany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania 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 przeciwciała (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.
Wskazania do stosowania*	Rak piersi we wczesnym stadium Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w:	Rak piersi Rak piersi z przerzutami Herceptin jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami:	Rak piersi Rak piersi z przerzutami Herceptin jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami:

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Pertuzumab	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
• 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</u> 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.	• w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Upřednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i taksany, 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. <u>Wczesne stadium raka piersi</u> 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.	• w monoterapii w leczeniu tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Upřednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i taksany, 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. <u>Wczesne stadium raka piersi</u> 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
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. W przypadku stosowania schematu opartego na karbopla-tynie zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. przez cały czas trwania leczenia (bez zwiększania dawki). Podczas podawania z produktem leczniczym Perjeta w terapii adjuwantowej, zalecana dawka paklitakselu 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	W celu zapobiegnięcia 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 derukstekan). <u>Dawkowanie</u> <u>Rak piersi z przerzutami</u> <u>Schemat trzytygodniowy</u> – 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. <u>Schemat tygodniowy</u> – 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. <u>Stosowanie w skojarzeniu z paklitaksellem lub docetakselem</u> – 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. <u>Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy</u> – 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> <u>Schemat trzytygodniowy i tygodniowy</u> – W schemacie trzytygodniowym zalecana początkowa dawka nasycająca 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 skoja-	W celu zapobiegnięcia 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 derukstekan). <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 cyklofosamid) w standardowej dawce. <u>Czas trwania leczenia</u> – 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. <u>Zmniejszenie dawki</u> – 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 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

Pertuzumab		Trastuzumab do wlewu IV		Trastuzumab do wstrzyknięcia SC
podawania całego schematu oparte na antracyklinach.		rzeniu z paklitaksem po chemioterapii z użyciem dokсорubicyny i cyklofosfamid.		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>Rak piersi z przerzutami</i>		<i>Rak żołądka z przerzutami</i>		<i>Dawki pominięte</i> – W przypadku pominięcia dawki leku Herceptin do podawania podskórnego zaleca się jak najszybsze podanie dawki 600 mg (tj. dawki pominiętej). Przerwa między kolejnymi podaniami leku Herceptin do podawania podskórnego nie powinna być krótsza niż 3 tygodnie.
Produkt leczniczy Perjeta należy podawać w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem. Leczenie produktem Perjeta i trastuzumabem można kontynuować do progresji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności, nawet, jeśli leczenie docetaksem zostało przerwane.		Schemat trzytygodniowy – 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 we wczesnym stadium</i>		<i>Rak piersi i rak żołądka</i>		<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.
W leczeniu neoadjuwantowym produktem Perjeta powinien być podawany przez 3–6 cykli w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią jako część pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi.		Czas trwania leczenia – 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>Dzieci i młodzież</i> – Stosowanie produktu Herceptin u dzieci i młodzieży nie jest wskazane.
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.		Zmniejszenie dawki – W przeprowadzonych badaniach klinicznych nie zmniejszono 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 opóźniania podawania paklitakselu, docetakselu lub inhibitora aromatazy, patrz odpowiednie zastrzyki należy podawać w miejscu ChPL. Jeżeli wartość frakcji wyrzutowej oddalonym od miejsca podawania po lewej komory (LVEF) zmniejszy się w przednim o przynajmniej 2,5 cm. Nie stosunku do wartości wyjściowej ≥ 10 należy podawać zastrzyki w miejscu, punktów procentowych ORAZ poniżej w którym skóra jest zaczerwieniona, 50%, należy wstrzyknąć 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 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>Sposób podawania</i> Dawkę 600 mg należy podawać wyłącznie w postaci wstrzyknięcia podskórnego trwającego 2–5 minut co trzy tygodnie. Zastrzyk należy podawać za miennie w lewe i prawe udo. Kolejne zastrzyki należy podawać w miejscu ChPL. Jeżeli wartość frakcji wyrzutowej oddalonym od miejsca podawania po lewej komory (LVEF) zmniejszy się w przednim o przynajmniej 2,5 cm. Nie stosunku do wartości wyjściowej ≥ 10 należy podawać zastrzyki w miejscu, punktów procentowych ORAZ poniżej w którym skóra jest zaczerwieniona, 50%, należy wstrzyknąć 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 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>Opóźnienie podania lub pominięcie dawki</i>		Zalecenia dotyczące opóźnienia podania lub pominięcia dawki, patrz Tab. 1.		
Czas między dwoma kolejnymi wlewami	Perjeta	Trastuzumab		
		dożylnie	podskórnie	
<6 tygodni	Dawkę 420 mg pertuzumabu w postaci dożylniej należy podać tak szybko, jak to możliwe.	Dawkę 6 mg/kg mc. trastuzumabu w postaci dożylniej należy podać tak szybko, jak to możliwe.	Stalą dawkę 600mg trastuzumabu w postaci podskórnej należy podać tak	

Pertuzumab		Trastuzumab do wlewów IV		Trastuzumab do wstrzyknięć SC
		Nie należy czekać do kolejnej zaplanowanej dawki. Następnie, należy wrócić do pierwotnego harmonogramu dawkowania. Nie należy czekać do kolejnej zaplanowanej dawki. Następnie, należy wrócić do pierwotnego harmonogramu dawkowania.	Nie należy czekać do kolejnej zaplanowanej dawki. Następnie, należy wrócić do pierwotnego harmonogramu dawkowania. Nie należy czekać do kolejnej zaplanowanej dawki. Następnie, należy wrócić do pierwotnego harmonogramu dawkowania.	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.
	≥6 tygodni	Należy ponownie podać dawkę nasycającą 840 mg per- tuzumabu w postaci dożylną w 60- minutowym wlewie, a następnie podać dawkę podtrzymującą 420 mg dożylnie co 3 tygodnie.	Należy ponownie podać dawkę nasycającą 840 mg per- tuzumabu w postaci dożylną w 90- minutowym wlewie, a następnie podać dawkę podtrzymującą 640 mg dożylnie co 3 tygodnie.	<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 rozpoczęcia 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. Jeżeli początkowa dawka nasycająca była dobrze tolerowana, dawki kolejne mogą być podawane w 30-minutowym wlewie.
Zmiana dawki Nie zaleca się zmniejszania dawek produktu leczniczego Perjeta lub trastuzumabu. Szczegółowe informacje dotyczące trastuzumabu, patrz ChPL. 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. W przypadku przerwania terapii trastuzumabem należy przerwać stosowanie produktu Perjeta.				

Zaburzenie czynności lewej komory

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.

Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami

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.

Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium

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.

Osoby w podeszłym wieku – 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.

Zaburzenia czynności nerek – Nie jest konieczne dostosowanie dawki pertuzumabu u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem

	Pertuzumab	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
	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 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 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.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.		
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 neutropenicznej 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	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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Pertuzumab	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
	produktem Herceptin; zaburzeń czynności serca; reakcji związanych z wlewem (IRRs) i nadwrażliwości oraz objawów ze strony układu oddechowego.	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 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 17.03.2026 r.

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

3.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

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 17/03/2026) lub w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.86.a do aktualnego wykazu leków refundowanych; MZ 17/03/2026).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wnioskowana populacja chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi obejmuje pacjentów spełniających następujące kryteria:

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W załączniku (Załącznik 10.6) przedstawiono treść aktualnego programu „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” z naniesionymi wnioskowanymi zmianami.

Opisane wnioskowane wskazanie wchodzi w zakres wskazania rejestracyjnego, tj. obejmuje chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy. Zgodnie z warunkami dopuszczenia do obrotu dla produktów leczniczych Perjeta® i Phesgo® w leczeniu raka piersi we wczesnym stadium są one wskazane do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym. Rozpatrywany problem decyzyjny dotyczy, zgodnie z zapisami wnioskowanego programu, wskazania do leczenia adjuwantowego: „dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy (*ChPL Perjeta*, *ChPL Phesgo*). W punkcie 5.1 charakterystyki produktu leczniczego doprecyzowano, że w schemacie leczenia adjuwantowego „pacjenci z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi zagrożeni wysokim ryzykiem nawrotu są definiowani jako pacjenci z zajęciem węzłów lub brakiem receptorów hormonalnych” (*ChPL Perjeta*, *ChPL Phesgo*). Wysokie ryzyko wznowy u pacjentek kwalifikujących się do programu lekowego wynika z agresywności HER2-dodatniego raka piersi oraz wysokiego stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu: definiowanym przede wszystkim poprzez zajęcie węzłów chłonnych (N+). Jak wynika z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych jest to populacja powszechnie wskazywana w aktualnych międzynarodowych i zagranicznych wytycznych klinicznych jako właściwa do leczenia podwójną blokadą HER2 (trastuzumab + pertuzumab przez rok) w leczeniu okołoperacyjnym.

Dodatkowy warunek kwalifikacji do programu w postaci konieczności uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) na wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe z udziałem trastuzumabu i pertuzumabu również wynika z aktualnych zaleceń postępowania klinicznego, różnicujących wybór protokołu leczenia

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

adjuwantowego w zależności od odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe tak, że dla chorych, które odpowiedziały na terapię anty-HER2 stosowaną w neoadjuwancie (pCR) zalecana jest jej kontynuacja pooperacyjnie, natomiast u pacjentek z chorobą resztkową (brak pCR) wskazane jest zastosowanie monoterapii trastuzumabem emtanzyną. Zatem u chorych z wysokim ryzykiem wznowy, u których zalecane jest skojarzenie przedoperacyjnej chemioterapii z trastuzumabem i pertuzumabem (terapia obecnie refundowana), w przypadku uzyskania pCR zalecane jest kontynuowanie podwójnej blokady HER2 w leczeniu adjuwantowym (terapia wnioskowana). Opisany warunek programu jest spójny z zaleceniami stosowania produktów leczniczych Perjeta® i Phesgo® zawartymi w ChPL.

5 Liczebność populacji docelowej

W oszacowaniu aktualnej liczebności pacjentek kwalifikujących się do zastosowania produktu Perjeta (pertuzumab) lub produktu Phesgo (pertuzumab+trastuzumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego posłużono się polskimi danymi KRN dotyczącymi zachorowalności na raka piersi oraz publikowanymi badaniami epidemiologicznymi i klinicznymi przede wszystkim dotyczącymi polskiej praktyki klinicznej, odnalezionymi w ramach szybkiego przeglądu.

W oparciu o kryteria wnioskowanego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” (Rozdział 10.6) oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono poprzez wyznaczenie liczby pacjentek włączanych na terapię adjuwantową w podziale na subpopulacje chorych uprzednio leczonych oraz uprzednio nieleczonych neoadjuwantowo.

Podział ten przeprowadzono ze względu na odmienne kryteria włączenia w powyższych subpopulacjach (wymóg uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) w materiale pooperacyjnym w przypadku uprzedniego leczenia neoadjuwantowego). Szczegółowe omówienie danych literaturowych wykorzystywanych w oszacowaniu przedstawiono w analizie wpływu na budżet dla wnioskowanych interwencji (*BIA Perjeta Phesgo 2026*, Rozdział 3.1). Poniższa tabela przedstawia odsetki zastosowane w wariancie podstawowym.

Tabela 15. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) oraz Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy.

Etap oszacowania	Parametr	Odsetek (ze wskazanego kroku oszacowania)	Aktualna liczba pacjentek (2026)	Źródło
1	Nowe zachorowania na raka piersi (C 50)	-	23 472	<i>ekstrapolacja danych KRN 2026</i>
2	w tym: rak piersi w stopniu I-III zaawansowania klinicznego	90,2% z (1)	21 169	<i>wartość średnia z badań polskich: Paszko 2019, Krzyżak 2010, Więckowska 2015, Didkowska 2013, Nowikiewicz 2015)</i>
3	Odsetek testowanych na poziom ekspresji HER2	88,4% z (2)	18 716	<i>Sierocki 2025</i>
4	w tym: rak piersi z nadekspresją receptora HER2	23,2% z (3)	4 344	<i>Sierocki 2025</i>
5	Pacjenci poddani zabiegowi resekcji guza	90,6% z (4)	3 934	<i>Kufel-Grabowska 2020</i>

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
 chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
 z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Etap oszacowania	Parametr	Odsetek (ze wskazanego kroku oszacowania)	Aktualna liczba pacjentek (2026)	Źródło
6	Pacjenci włączani na leczenie adjuwantowe	97,7% z (5)	3 843	van Walle 2025 (EUSOMA)
<i>Populacja z uprzednim leczeniem neoadjuwantowym</i>				
7	Pacjenci z uprzednią terapią neoadjuwantową	79,3% z (6)	3 049	Stoen 2021
8	w tym: pacjenci z całkowitą odpowiedzią patologiczną (pCR) w materiale pooperacyjnym	52,9% z (7)	1 613	Jagiello-Grusfeld 2022
9	w tym: pacjenci z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych	51,3% z (8)	827	Kufel-Grabowska 2020
<i>Populacja bez uprzedniego leczenia neoadjuwantowego</i>				
10	Pacjenci bez uprzedniej terapii neoadjuwantowej	20,7% z (6)	794	Stoen 2021
11	w tym: pacjenci z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych	51,3% z (10)	407	Kufel-Grabowska 2020
Roczna liczebność populacji docelowej		(9) + (11)	1 234	

Zgodnie z przeprowadzonymi estymacjami, liczebność populacji docelowej wynosi:

- wśród uprzednio leczonych neoadjuwantowo: 827 chorych (rok 2026),
- wśród uprzednio nieleczonych adjuwantowo: 407 chorych (rok 2026).

Sumaryczna aktualna liczebność populacji docelowej we wnioskowanym wskazaniu wynosi **1 234 pacjentek w roku 2026**. Szczegółowe oszacowanie przedstawiono w *BIA Perjeta Phesgo 2026*.

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Terapia skojarzona pertuzumabem z trastuzumabem, w leczeniu adjuwantowym, u dorosłych chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy podlegała ocenie przed AOTMiT. Jedyna ocena dotycząca zastosowania leczenia skojarzonego pertuzumabem z trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym prowadzona była dla produktu leczniczego Perjeta® w kontekście oceny finansowania tej terapii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. 25 lutego 2019 r. Rada Przejrzystości wydała negatywną opinię w sprawie objęcia leku Perjeta® finansowaniem ze środków publicznych w ramach RDTL. Oceniane wskazanie dotyczyło leczenia adjuwantowego (uzupełniającego) u pacjentek z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, po uprzednim radykalnym leczeniu miejscowym. Podstawą oceny skuteczności było randomizowane badanie kliniczne APHINITY. Wykazano w nim, że dodanie pertuzumabu do standardowej terapii (trastuzumab + chemioterapia) przynosi istotne statystycznie korzyści w zakresie redukcji ryzyka nawrotu nowotworu. Odnotowano znamienne wydłużenie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej ($HR=0,81$), przeżycia wolnego od choroby ($HR=0,81$) oraz wydłużenie odstępu między wznowami ($HR=0,79$). Na ówczesnym etapie badanie nie wykazało jeszcze statystycznie istotnych różnic w całkowitym przeżyciu pacjentek. Analiza jakości życia (przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30) wykazała, że zastosowanie pertuzumabu nie pogarszało ogólnego dobrostanu pacjentek w porównaniu do grupy kontrolnej. Rada powołała się również na opinie trzech niezależnych ekspertów klinicznych, którzy zgodnie podkreślili wagę problemu – wznowa nowotworu i jej powikłania prowadzą do przedwczesnego zgonu, niezdolności do pracy i samodzielnej egzystencji oraz oznaczają przewlekłe cierpienie pacjentek. Pomimo to, Rada Przejrzystości AOTMiT wydała negatywną opinię, opierając się na wytycznych klinicznych PTOK z 2019 r., stwierdzających, że korzyść z kojarzenia w leczeniu uzupełniającym standardowej terapii z pertuzumabem jest względnie niewielka (*ORP 53/2019*). Z kolei Prezes AOTMiT, opierając się na rekomendacji Rady Przejrzystości oraz na analizie zebranych danych, wydał pozytywną opinię dla finansowania leku Perjeta® w ramach procedury RDTL. Prezes podtrzymał argumentację kliniczną, uznając, że w przypadku leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) po operacji, dodanie pertuzumabu do trastuzumabu i chemioterapii jest klinicznie uzasadnione dla pacjentek o wysokim ryzyku nawrotu. Odwołując się do analizy

w podgrupach która wykazała, że wnioskowana terapia jest skuteczniejsza u pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi Prezes AOTMiT doprecyzował w swojej opinii, że jest ona pozytywna pod warunkiem stosowania leku u pacjentów z zajęciem węzła chłonnego (OP 13/2019).

Dokumenty dotyczące tej oceny, zamieszczone w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji podsumowano w tabeli poniżej. Pozostałe dokumenty opublikowane w BIP AOTMiT dotyczące ocen dla produktu leczniczego Phesgo® lub produktu leczniczego Perjeta® w terapii wczesnego raka piersi HER2-dodatniego zamieszczono w załączniku 10.3.

Tabela 16. Przegląd rekomendacji AOTMiT dla pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi HER2-dodatniego.

Rodzaj dokumentu	Data wydania stanowiska/rekomendacji (źródło)	Kierunek opinii	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
Zlecenie MZ nr 24/2019 (AOTMiT BIP ZLC 24/2019)			
Opinia Rady Przejrzystości	25 lutego 2019 r. (ORP 53/2019)	Negatywne	- Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Perjeta (pertuzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, fiolka á 14 ml we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy. - Główne argumenty decyzji: Głównym argumentem przemawiającym przeciwko zasadności finansowania pertuzumabu w leczeniu adjuwantowym HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy jest niewielka korzyść kliniczna w stosunku do dostępnej, standardowej formy terapii.
Opinia Prezesa AOTMiT	28 lutego 2019 r. (OP 13/2019)	Pozytywna z ograniczeniami	- Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania go u pacjentów z zajęciem węzła chłonnego. - Uzasadnienie opinii Prezesa Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych pertuzumabu we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy. Odnaleziono randomizowane badanie kliniczne porównujące stosowanie adjuwantowej terapii pertuzumabem (PERT) w skojarzeniu z trastuzumabem (TRA) i standardową chemioterapią (CTH) z adjuwantową terapią trastuzumabem ze standardową chemioterapią i placebo (PLC). W ramach tego badania wykazano wyższość terapii zawierającej pertuzumab między innymi w zakresie: przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej w tym drugi pierwotny rak niebędący rakiem piersi, przeżycia wolnego od choroby, odstępu między wznowami. 3 letnie przeżycie wolne od choroby inwazyjnej dla analizowanych grup wynosiło 94,1% vs 93,2%. Analiza podgrup wykazała, że wnioskowana terapia jest skuteczniejsza u pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi. Ryzyko wystąpienia

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy

Rodzaj dokumentu	Data wydania stanowiska/rekomendacji (źródło)	Kierunek opinii	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
			choroby inwazyjnej było u tych pacjentów niższe o 23% w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej, a 3 letnie przeżycie wolne od choroby inwazyjnej wynosiło 92,0% vs 90,2%. W podgrupie pacjentów, u których węzły chłonne nie były zajęte, wynik nie był istotny statystycznie. Powyższe wnioskowanie zgodne jest z wytycznymi <i>American Society of Clinical Oncology 2018</i> , gdzie wskazano na szczególną korzyść tej terapii u pacjentów z cechą HER2+ i zajęciem węzła chłonnego.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem (wydanych dla produktu leczniczego Phesgo® lub Perjeta®) stosowanej w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi HER2-dodatniego. Przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *Wales Medicines Strategy Group / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWMSG/AW-TTC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen / Gemeinsamer Bundesausschuss (IQWiG/G-BA)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health / Canada's Drug Agency (CADTH/CDA-AMC)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18 marca 2026 r.

Rekomendacje dotyczące terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem stosowanej w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi HER2-dodatniego wydały AWTTTC (AWTTTC 2018), CADTH (CADTH 2018), HAS (HAS 2019), IQWiG (IQWiG 2018, IQWiG 2021, IQWiG 2022, IQWiG 2022a), NCPE (NCPE 2019, NCPE 2021), NICE (NICE 2019), PBAC (PBAC 2018, PBAC 2019, PBAC 2025), PTAC (PTAC 2022, PTAC 2026), SMC (SMC 2020, SMC 2021),

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy

W odniesieniu do finansowania produktu leczniczego Perjeta® pozytywną rekomendację sformułowały: IQWiG (*IQWiG 2022a* – niewielka dodatkowa korzyść; *IQWiG 2018* – przesłanki wskazujące na dodatkową korzyść w populacji ≥ 65 lat), NICE (*NICE 2019* – warunkowo), PBAC (*PBAC 2025*), SMC (*SMC 2020* – warunkowo). Rekomendację negatywną wynikającą z braku efektywności kosztowej wydało NCPE (*NCPE 2019*), natomiast z uwagi na brak spodziewanego wpływu na zdrowie publiczne francuski HAS (*HAS 2019*). Walijskie AWTTTC wstrzymało się od wydania własnej rekomendacji z uwagi na trwającą ocenę przed NICE (*AWTTC 2018*).

W odniesieniu do produktu leczniczego Phesgo® pozytywną rekomendację sformułowały: SMC (*SMC 2021* – rekomendacja pozytywna warunkowa) i IQWiG (*IQWiG 2022* – niewielka dodatkowa korzyść). Rekomendację negatywną wydały NCPE (*NCPE 2021*) i IQWiG (*IQWiG 2021*). Odnaleziono również informację o planowanym ponownym rozpoczęciu oceny przed nowozelandzkim PTAC (*PTAC 2026*) – wcześniejszy proces został zakończony odroczeniem wydania decyzji do czasu opublikowania końcowej analizy OS z próby APHINITY (*PTAC 2022*).

Jedna z odnalezionych ocen negatywnych dotyczyła produktu leczniczego Perjeta-Herceptin Combo Pack, w którym pertuzumab i trastuzumab są sprzedawane w jednym opakowaniu CADTH (*CADTH 2018*).

Zestawienie odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli.

Tabela 17. Przegląd rekomendacji zagranicznych agencji HTA dla pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi HER2-dodatniego.

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie	Kierunek rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
PTAC (Nowa Zelandia)	(PTAC 2022, PTAC 2026)	Leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego wczesnego raka piersi o wysokim ryzyku wznowy	-	<u>Ocena dot. produktu leczniczego Phesgo</u> - W 2022 r. Komitet zarekomendował, aby decyzja dotycząca finansowania terapii skojarzonej pertuzumab-trastuzumab SC (podskórnie) w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowego) osób z wczesnym rakiem piersi HER2-dodatnim o wysokim ryzyku nawrotu, w skojarzeniu z chemioterapią, została odroczone w oczekiwaniu na ostateczną analizę całkowitego przeżycia z badania APHINITY (PTAC 2022). - W lutym 2026 r. Komitet poinformował, że na posiedzeniu w marcu 2026 r. omówi ponownie wnioski, gdyż opinie i nowe dowody dotyczące tego wniosku otrzymano podczas konsultacji w sprawie finansowania tego leczenia dla osób z przerzutowym rakiem piersi (PTAC 2026).
IQWiG (Niemcy)	23.12.2022 r. (IQWiG 2022)	Leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego wczesnego raka piersi o wysokim ryzyku wznowy (def. jako zajęcie węzłów chłonnych lub ujemny status receptorów hormonalnych)	Pozytywna	<u>Ocena dot. produktu leczniczego Phesgo</u> - W ocenie IQWiG wskazano na niewielką dodatkową korzyść z zastosowania ocenianej interwencji. - W ogólnym ujęciu widocznych jest kilka pozytywnych i kilka negatywnych efektów o różnej wielkości z prawdopodobieństwem na poziomie „przełanki” (z niem. <i>Anhaltspunkt</i>) lub „wskazania” (z niem. <i>Hinweis</i>). Ponieważ wiek stanowi spójny modyfikator efektu w odniesieniu do wielu punktów końcowych, poniżej opisano wyniki dotyczące dodatkowej korzyści oddzielnie dla pacjentek i pacjentów w wieku < 65 lat oraz ≥ 65 lat: Dla pacjentek i pacjentów w wieku < 65 lat w ogólnym rozrachunku występują efekty pozytywne i negatywne. Po stronie pozytywnej, dla punktu końcowego „całkowite przeżycie” istnieje przesłanka wskazująca na niewielką, a w przypadku nawrotów – wskazanie na znaczną dodatkową korzyść. W odniesieniu do określonego zdarzenia niepożądanego (AE) pojawia się wskazanie na mniejszą szkodę, ponadto w poszczególnych wymiarach jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia istnieją przesłanki wskazujące na niewielką dodatkową korzyść. Z drugiej strony istnieją wskazania na negatywne efekty o niewielkim, znacznym i poważnym (istotnym) zasięgu w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz specyficznych zdarzeń niepożądanych (AE). W fazie leczenia są one częściowo odzwierciedlone również przez objawy zgłaszane przez pacjentów (biegunka). Istnieją zatem niekorzyści (wady) w fazie leczenia (od rejestracji zdarzenia niepożądanego do zakończenia leczenia), przy czym co najmniej część zgłaszanych ciężkich zdarzeń niepożądanych (w szczególności istotny odsetek ciężkiej niewydolności serca) utrzymuje się również po zakończeniu terapii. Dla pacjentek i pacjentów w wieku ≥ 65 lat, oprócz pozytywnych i negatywnych efektów opisanych dla młodszej grupy wiekowej (< 65 lat), występują kolejne efekty negatywne, które wskazują na większe obciążenie związane z terapiami. W fazie leczenia pojawiają się dodatkowe przesłanki wskazujące na obciążenie objawami w 2 punktach końcowych (nudności i wymioty, utrata apetytu) o niewielkim i znacznym nasileniu, a także w odniesieniu do funkcjonowania fizycznego jako 1 z 9 badanych wymiarów jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (wielkość: niewielka). Ogólnie rzecz biorąc, przy trzecim odcięciu danych (analizie danych), w obu grupach wiekowych przeważają efekty pozytywne, w szczególności dzięki wynikom w

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie	Kierunek rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
				punkcie końcowym „całkowite przeżycie” oraz w przypadku nawrotów. Dlatego też w przypadku pacjentek i pacjentów z wczesnym rakiem piersi dodatnim pod względem HER2 o wysokim ryzyku nawrotu istnieje wskazanie na niewielką dodatkową korzyść ze stosowania podskórnego pertuzumabu/trastuzumabu (s.c.) w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. Efekty opisane na podstawie badania APHINITY dla dożylniej kombinacji (osobnych leków) zostały wykorzystane do oceny korzyści z zastosowania podskórnego pertuzumabu/trastuzumabu (s.c.). • W oparciu o rekomendację IQWiG G-BA zatwierdziło finansowanie produktu leczniczego Phesgo w przedmiotowym wskazaniu (G-BA 2023).
	23.12.2022 r. (IQWiG 2022a)		Pozytywna	<u>Ocena dot. produktu leczniczego Perjeta stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</u> • W ocenie IQWiG wskazano na niewielką dodatkową korzyść z zastosowania ocenianej interwencji. • W ogólnym ujęciu widocznych jest kilka pozytywnych i kilka negatywnych efektów o różnej wielkości z prawdopodobieństwem na poziomie „przesłanki” (z niem. <i>Anhaltspunkt</i>) lub „wskazania” (z niem. <i>Hinweis</i>). Ponieważ wiek stanowi spójny modyfikator efektu w odniesieniu do wielu punktów końcowych, poniżej opisano wyniki dotyczące dodatkowej korzyści oddzielnie dla pacjentek i pacjentów w wieku < 65 lat oraz ≥ 65 lat: Dla pacjentek i pacjentów w wieku < 65 lat w ogólnym rozrachunku występują efekty pozytywne i negatywne. Po stronie pozytywnej, dla punktu końcowego „całkowite przeżycie” istnieje przesłanka wskazująca na niewielką, a w przypadku nawrotów – wskazanie na znaczną dodatkową korzyść. W odniesieniu do określonego zdarzenia niepożądanego (AE) pojawia się wskazanie na mniejszą szkodę, ponadto w poszczególnych wymiarach jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia istnieją przesłanki wskazujące na niewielką dodatkową korzyść. Z drugiej strony istnieją wskazania na negatywne efekty o niewielkim, znacznym i poważnym (istotnym) zasięgu w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz specyficznych zdarzeń niepożądanych (AE). W fazie leczenia są one częściowo odzwierciedlone również przez objawy zgłaszane przez pacjentów (biegunka). Istnieją zatem niekorzyści (wady) w fazie leczenia (od rejestracji zdarzenia niepożądanego do zakończenia leczenia), przy czym co najmniej część zgłaszanych ciężkich zdarzeń niepożądanych (w szczególności istotny odsetek ciężkiej niewydolności serca) utrzymuje się również po zakończeniu terapii. Dla pacjentek i pacjentów w wieku ≥ 65 lat, oprócz pozytywnych i negatywnych efektów opisanych dla młodszej grupy wiekowej (< 65 lat), występują kolejne efekty negatywne, które wskazują na większe obciążenie związane z terapiami. W fazie leczenia pojawiają się dodatkowe przesłanki wskazujące na obciążenie objawami w 2 punktach końcowych (nudności i wymioty, utrata apetytu) o niewielkim i znacznym nasileniu, a także w odniesieniu do funkcjonowania fizycznego jako 1 z 9 badanych wymiarów jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (wielkość: niewielka). Ogólnie rzecz biorąc, przy trzecim odcięciu danych (analizie danych), w obu grupach wiekowych przeważają efekty pozytywne, w szczególności dzięki wynikom w punkcie końcowym „całkowite przeżycie” oraz w przypadku nawrotów. Dlatego też w przypadku pacjentek i pacjentów z wczesnym rakiem piersi HER2-dodatnim o wysokim ryzyku nawrotu istnieje wskazanie na niewielką dodatkową korzyść ze stosowania pertuzumabu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą.

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie	Kierunek rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
				W oparciu o rekomendację IQWiG G-BA zatwierdziło finansowanie produktu leczniczego Perjeta w przedmiotowym wskazaniu (G-BA 2023a).
	28.04.2021 r. (IQWiG 2021)		Negatywna	<u>Ocena dot. produktu leczniczego Phesgo</u> - W ocenie IQWiG wskazano na brak dodatkowej korzyści z zastosowania ocenianej interwencji. - Ponieważ wiek stanowi spójny modyfikator efektu w odniesieniu do wielu punktów końcowych, poniżej opisano wyniki dotyczące dodatkowej korzyści oddzielnie dla pacjentek i pacjentów w wieku < 65 lat oraz ≥ 65 lat: Dla pacjentek i pacjentów w wieku < 65 lat w ogólnym rozrachunku występują efekty pozytywne i negatywne. Po stronie pozytywnej, w przypadku punktu końcowego „nawroty”, a także określonego zdarzenia niepożądanego (AE), istnieje odpowiednio: wskazanie na niewielką dodatkową korzyść lub na mniejszą szkodę; ponadto w poszczególnych wymiarach jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia istnieją przesłanki wskazujące na niewielką dodatkową korzyść. Z drugiej strony istnieją wskazania na negatywne efekty o niewielkim, znacznym i poważnym (istotnym) zasięgu w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz specyficznych zdarzeń niepożądanych (AE). W fazie leczenia są one częściowo odzwierciedlone również przez objawy zgłaszane przez pacjentów (biegunki). Istnieją zatem niekorzyści (wady) w fazie leczenia (od rejestracji zdarzenia niepożądanego do zakończenia leczenia), przy czym co najmniej część zgłaszanych ciężkich zdarzeń niepożądanych (w szczególności istotny odsetek przypadków ciężkiej niewydolności serca) utrzymuje się również po zakończeniu terapii. Ogólnie rzecz biorąc, w tej sytuacji efekty negatywne równoważą efekty pozytywne ze stosowania pertuzumabu/trastuzumabu (s.c.). Dla pacjentek i pacjentów w wieku ≥ 65 lat, oprócz pozytywnych i negatywnych efektów opisanych dla młodszej grupy wiekowej (< 65 lat), występują kolejne efekty negatywne, które wskazują na większe obciążenie związane z terapiami. W fazie leczenia pojawiają się dodatkowe przesłanki wskazujące na obciążenie objawami w 2 punktach końcowych (nudności i wymioty, utrata apetytu) o niewielkim i znacznym nasileniu, a także w odniesieniu do funkcjonowania fizycznego jako 1 z 9 badanych wymiarów jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (wielkość: niewielka). W porównaniu z poprzednią oceną korzyści (A18-41), pozytywne efekty dla punktu końcowego „nawroty” opierają się jednak na dłuższym, 6-letnim okresie obserwacji i wykazują nieco większe bezwzględne różnice między odsetkami nawrotów w grupach terapeutycznych (3,6% vs. 2,4%). W obecnej analizie danych efekty negatywne stosowania pertuzumabu/trastuzumabu (s.c.) nie przeważają już zatem nad efektami pozytywnymi. Niemniej jednak, efekty negatywne wciąż równoważą efekty pozytywne. Podsumowując, dla obu grup pacjentów (< 65 lat, ≥ 65 lat) z wczesnym rakiem piersi dodatnim pod względem HER2 o wysokim ryzyku nawrotu, dodatkowa korzyść z zastosowania pertuzumabu/trastuzumabu (s.c.) jako terapii adiuwantowej w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą (schematem leczenia zawierającym trastuzumab, taksan i ewentualnie antracyklinę) nie została udowodniona (z niem. <i>nicht belegt</i>). Efekty opisane na podstawie badania APHINITY dla dożylniej kombinacji (osobnych leków) zostały wykorzystane do oceny korzyści z zastosowania podskórnego pertuzumabu/trastuzumabu (s.c.).

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie	Kierunek rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
	27.09.2018 r. (IQWiG 2018)		Pozytywna, z ograniczeniami	<u>Ocena dot. produktu leczniczego Perjeta stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</u> - W ocenie IQWiG wskazano na brak dodatkowej korzyści z zastosowania ocenianej interwencji w populacji <65 lat i przesłanki wskazujące na dodatkową korzyść w populacji ≥65 lat. - Ponieważ wiek okazał się istotnym modyfikatorem efektu, spójnie występującym w wielu punktach końcowych, ogólny wniosek dotyczący dodatkowej korzyści przedstawiono poniżej oddzielnie dla pacjentów w wieku <65 lat oraz ≥65 lat. Pacjenci w wieku <65 lat: ogólnie rzecz biorąc, u pacjentów w wieku < 65 lat stwierdzono zarówno pozytywne, jak i negatywne efekty stosowania pertuzumabu. Pozytywy: W odniesieniu do punktu końcowego „nawroty” istnieje wskazanie na niewielką dodatkową korzyść, a w przypadku poszczególnych wymiarów jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (funkcjonowanie w rolach społecznych i funkcjonowanie emocjonalne w 36-miesięcznym okresie obserwacji) istnieją przesłanki wskazujące na niewielką dodatkową korzyść. Negatywy: Z drugiej strony, stwierdzono wskazania na negatywne efekty o niewielkim i znacznym rozmiarze w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz specyficznych zdarzeń niepożądanych (AE). W fazie leczenia niektóre z tych efektów znajdują również odzwierciedlenie w zgłaszanych przez pacjentów wynikach dotyczących objawów (biegunka). W tej sytuacji efekty negatywne w fazie leczenia równoważą pozytywne efekty pertuzumabu. Podsumowując, nie ma dowodów na dodatkową korzyść ze stosowania pertuzumabu jako terapii adiuwantowej w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą (ACT) – zdefiniowaną jako schemat leczenia obejmujący trastuzumab, taksan i ewentualnie antracyklinę – u pacjentów w wieku < 65 lat z wczesnym rakiem piersi dodatnim pod względem HER2 i wysokim ryzykiem nawrotu. Pacjenci w wieku ≥ 65 lat: podobnie, u pacjentów w wieku ≥ 65 lat również stwierdzono pozytywne i negatywne efekty pertuzumabu. Pozytywy: Istnieje wskazanie na niewielką dodatkową korzyść w odniesieniu do punktu końcowego dotyczącego nawrotów oraz przesłanka wskazująca na niewielką dodatkową korzyść w zakresie funkcjonowania emocjonalnego jako wymiaru jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (w 36-miesięcznym okresie obserwacji). Negatywy: Z drugiej strony, istnieją wskazania na negatywne efekty o niewielkim i znacznym rozmiarze w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) i specyficznych zdarzeń niepożądanych (AE). W fazie leczenia pojawiają się dodatkowo przesłanki wskazujące na obciążenie objawami w kilku punktach końcowych (nudności i wymioty, utrata apetytu oraz biegunka) o niewielkim i znacznym rozmiarze, a także w odniesieniu do funkcjonowania fizycznego jako wymiaru jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (wielkość: niewielka). Ogólnie rzecz biorąc, obciążenia wynikające z terapii są większe u pacjentów w wieku ≥65 lat niż u pacjentów młodszych. Podsumowując, w tej sytuacji efekty negatywne przeważają nad efektami pozytywnymi pertuzumabu u pacjentów w wieku ≥65 lat, co skutkuje mniejszą korzyścią z leczenia. Ponieważ pewność wniosków dotyczących dodatkowej szkody oceniana jest co najwyżej jako przesłanka, konsekwentnie istnieje przesłanka wskazująca na mniejszą korzyść ze stosowania pertuzumabu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą.

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie	Kierunek rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
SMC (Szkocja)	04.06.2021 r. (SMC 2021)	Leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego wczesnego raka piersi o wysokim ryzyku wznowy	Pozytywna, z ograniczeniami	<u>Ocena dot. produktu leczniczego Phesgo</u> - Wskazanie będące przedmiotem oceny: pertuzumab do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi dodatnim pod względem HER2, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu. - Ograniczenie SMC: do stosowania u pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych. - W rekomendacji zaznaczono, że dotyczy ona wyłącznie zmiany formulacji leku, a wszystkie warunki refundacji sformułowane we wcześniejszych ocenach (w tym wypadku w SMC 2020) pozostają w mocy.
	07.08.2020 r. (SMC 2020)		Pozytywna, z ograniczeniami	<u>Ocena dot. produktu leczniczego Perjeta stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</u> - Wskazanie będące przedmiotem oceny: pertuzumab do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi dodatnim pod względem HER2, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu. - Ograniczenie SMC: do stosowania u pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych. - Dodanie pertuzumabu do trastuzumabu i chemioterapii poprawiło wskaźnik przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej u pacjentów z wczesnym rakiem piersi dodatnim pod względem HER2 o wysokim ryzyku nawrotu. - Niniejsza opinia ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonych przez NHSScotland ustaleń w ramach Programu Dostępności dla Pacjentów (z ang. <i>Patient Access Scheme</i>, PAS), które zapewniają wyniki efektywności kosztowej, na których oparto tę decyzję, lub w przypadku cen w ramach PAS / cen katalogowych, które są na równym lub niższym poziomie.
NICE (Anglia i Walia)	20.03.2019 r. (NICE 2019)	Leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego wczesnego raka piersi	Pozytywna, z ograniczeniami	<u>Ocena dot. produktu leczniczego Perjeta stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</u> - Pertuzumab, w skojarzeniu z dożylnym trastuzumabem i chemioterapią, jest zalecany w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) u chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, wyłącznie w przypadku gdy: występuje u nich zajęcie węzłów chłonnych, firma udostępni lek zgodnie z porozumieniem komercyjnym. - Istnieje niepewność co do skali korzyści klinicznych z zastosowania pertuzumabu w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) wczesnego raka piersi dodatniego pod względem receptora HER2 o wysokim ryzyku nawrotu. Dowody z badań klinicznych oceniających czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej sugerują, że dzięki zastosowaniu pertuzumabu w leczeniu uzupełniającym odsetek pacjentów z tym rodzajem nowotworu, u których po 4 latach występuje choroba inwazyjna, jest o 1,7% niższy. Dowody pochodzące od pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych (to znaczy z chorobą, która rozprzestrzeniła się do węzłów chłonnych pachowych) wskazują na większe korzyści w tej populacji – odsetek osób z chorobą inwazyjną po 4 latach jest o 3,2% niższy. Nie wiadomo jednak, czy oznacza to, że leczenie uzupełniające pertuzumabem wydłuża całkowity czas przeżycia pacjentów. - Ze względu na niepewność dowodów dotyczących skuteczności klinicznej, szacunki dotyczące efektywności kosztowej (opłacalności) są bardzo niepewne. Biorąc pod uwagę tę niepewność, szacowany koszt powyżej 20

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie	Kierunek rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
				000 funtów za uzyskany rok życia skorygowany o jego jakość (QALY) nie jest uważany za opłacalne wykorzystanie zasobów NHS. Ostateczny model przedstawiony przez firmę obejmuje wyłącznie osoby z zajęciem węzłów chłonnych i uwzględnia preferowane przez komitet ostrożne (konserwatywne) szacunki dotyczące tego, jak długo utrzymuje się korzyść z leczenia pertuzumabem po jego zakończeniu. Jeśli pod uwagę zostanie wzięty rabat handlowy na cenę pertuzumabu wraz z ważonym rabatem na biopodobny dożylny trastuzumab, szacowany wskaźnik efektywności kosztowej plasuje się wyraźnie poniżej 20 000 funtów za uzyskane QALY. W związku z tym pertuzumab w leczeniu uzupełniającym jest zalecany w przypadku wczesnego raka piersi dodatniego pod względem HER2 u osób, u których doszło do zajęcia węzłów chłonnych.
NCPE (Irlandia)	06.01.2021 r. (NCPE 2021)	Leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego wczesnego raka piersi	Negatywna	<u>Ocena dot. produktu leczniczego Phesgo</u> - NCPE po przeprowadzeniu szybkiej oceny (<i>rapid review</i>) nie rekomendowało konieczności pełnej oceny HTA i wydało negatywną rekomendację dot. refundacji terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem (leku Phesgo®) w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) dorosłych chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego o wysokim ryzyku nawrotu przy zaproponowanej cenie. - W wyniku poufnych negocjacji z Wnioskodawcą HSE nie zatwierdziło refundacji produktu leczniczego Phesgo® w rozpatrywanym wskazaniu.
	31.01.2019 r. (NCPE 2019)		Negatywna	<u>Ocena dot. produktu leczniczego Perjeta stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</u> - NCPE wydało rekomendację dotyczącą efektywności kosztowej pertuzumabu (Perjeta®) (w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią). - Po ocenie dokumentacji złożonej przez Wnioskodawcę, NCPE zarekomendowało, aby pertuzumab (w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią) nie był brany pod uwagę w procesie refundacji, chyba że jego efektywność kosztowa ulegnie poprawie w stosunku do istniejących terapii.
HAS (Francja)	21.06.2019 r. (HAS 2019)	Leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego wczesnego raka piersi o wysokim ryzyku wznowy	Negatywna	<u>Ocena dot. produktu leczniczego Perjeta stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</u> - HAS wydało opinię negatywną w sprawie wpisania na listę leków dopuszczonych do stosowania w placówkach publicznej opieki zdrowotnej (szpitalnictwie) w ramach rozszerzenia wskazania refundacyjnego o produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu uzupełniającym dorosłych chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu. - Ocena Service Médical Rendu – SMR: biorąc pod uwagę: ciężkość choroby i zapadalność, potrzebę medyczną, która jest uważana za częściowo zaspokojoną, minimalną wielkość obserwowanego efektu (mniej niż 1 punkt procentowy) w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, co nie ma znaczenia klinicznego, zwiększoną toksyczność (zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3: 64,2% w porównaniu do 57,3%), w szczególności ze strony układu pokarmowego, brak wykazanego wpływu na śmiertelność i jakość życia w porównaniu z obecnymi alternatywami ocenia się, że lek PERJETA prawdopodobnie nie będzie miał wpływu na zdrowie publiczne. Biorąc pod uwagę powyższe elementy, Komisja uznała, że rzeczywista wartość medyczna (SMR) leku

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie	Kierunek rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
				PERJETA jest niewystarczająca, aby uzasadnić jego finansowanie ze środków publicznych we wskazaniu objętym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu będącym przedmiotem wniosku.
CADTH (Kanada)	29.11.2018 r. (CADTH 2018)	Leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego wczesnego raka piersi o wysokim ryzyku wznowy (def. jako zajęcie węzłów chłonnych lub ujemny status receptorów hormonalnych)	Negatywna	Ocena dot. produktu leczniczego Perjeta-Herceptin Combo Pack - Złożony wniosek o refundację: pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią przez 18 cykli w leczeniu chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego o wysokim ryzyku nawrotu. Wysokie ryzyko nawrotu def. się jako chorobę z zajęciem węzłów chłonnych lub ujemnym statusem receptorów hormonalnych. - Komitet pERC nie rekomenduje refundacji ocenianego skojarzenia. Komitet wydał taką rekomendację, ponieważ nie był przekonany o istnieniu klinicznie istotnej korzyści ze stosowania ocenianej interwencji. Komitet zauważył wysoki poziom niepewności co do skali korzyści w postaci przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS), biorąc pod uwagę, że badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykrywania różnic w efektach leczenia w poszczególnych podgrupach, a ponadto nie udowodniono różnicy w całkowitym czasie przeżycia (OS). Komitet pERC wyraził wątpliwość, czy pertuzumab w odpowiedni sposób odpowiada na potrzebę stosowania skuteczniejszych terapii u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu. Chociaż pERC przyznał, że pacjenci cenią sobie dodatkowe opcje leczenia, komitet nie był przekonany, że dodanie pertuzumabu do leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) trastuzumabem i chemioterapią zapewnia kluczowe rezultaty, które pacjenci uznali za ważne, takie jak zmniejszenie skutków ubocznych i zapobieganie nawrotom choroby. Komitet pERC nie mógł wyciągnąć ostatecznych wniosków na temat efektywności kosztowej (opłacalności) pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu uzupełniającym ze względu na niepewność dotyczącą wartości inkrementalnych korzyści zastosowanych w modelu ekonomicznym.
PBAC (Australia)	03.2025 r. (PBAC 2025)		Pozytywna	Ocena dot. produktu leczniczego Perjeta stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią - Złożony wniosek dotyczył stosowania pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym przez maksymalnie 6 cykli u chorych na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego (>2 cm średnicy lub z zajęciem węzłów chłonnych) raka piersi (określanego jako wczesny rak piersi [eBC] o wysokim ryzyku). W swojej rekomendacji PBAC zdecydował o wpisaniu leku Perjeta w tym wskazaniu na listę leków refundowanych, gdyż uznał, że ponowny wniosek w odpowiedni sposób rozwiązał wcześniejsze obawy Komitetu dotyczące miejsca pertuzumabu w praktyce klinicznej. Ponadto dodatkowe korzyści wynikające z dodania pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym zostały odpowiednio poparte dowodami, które wykazały, że zwiększenie odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) wiąże się z poprawą w zakresie czasu wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS). - Jednocześnie PBAC uznał, że leczenie adjuwantowe pertuzumabem byłoby również odpowiednie dla części pacjentów, co jest zgodne z międzynarodowymi wytycznymi oraz australijską Informacją o Produkcie (odpowiednik ChPL) dla pertuzumabu. W ocenie PBAC efektywność kosztowa pertuzumabu byłaby akceptowalna pod warunkiem obniżenia ceny oraz zastosowania mechanizmów podziału ryzyka, które

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie	Kierunek rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
				zagwarantowałyby, że koszty leczenia w warunkach adjuwantowych zostaną ograniczone do populacji pacjentów, w przypadku której istnieją dowody na korzyści z terapii. - PBAC uznał, że miejsce pertuzumabu w praktyce klinicznej stało się wyraźniejsze od czasu poprzednich rozważań Komitetu nad jego zastosowaniem w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym. PBAC odnotował potrzebę sprawiedliwego dostępu do neoadjuwantowego pertuzumabu, który stał się standardem opieki według międzynarodowych wytycznych, a obecnie u wielu pacjentów jest finansowany z ich własnych, prywatnych środków. PBAC uznał również, że istnieje potrzeba refundowanego dostępu do pertuzumabu w leczeniu adjuwantowym dla podgrupy pacjentów, którzy z największym prawdopodobieństwem odniosą z niego korzyści. Dotyczy to w szczególności niewielkiej grupy pacjentów poddawanych pierwotnej operacji chirurgicznej (bez leczenia neoadjuwantowego), zauważając, że australijska Informacja o Produkcie (PI) oraz wytyczne międzynarodowe uwzględniają pertuzumab w leczeniu adjuwantowym jako opcję dla pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. - PBAC uznał, że korzystniejsze byłoby, aby wspomniane ograniczenia dopuszczały leczenie w warunkach adjuwantowych (pooperacyjnych), co pozwoliłoby rozwiązać kwestie sprawiedliwego dostępu oraz zapewniłoby spójność z australijską Informacją o Produkcie i międzynarodowymi wytycznymi. PBAC stwierdził, że w celu umożliwienia adjuwantowej terapii pertuzumabem należy usunąć proponowane kryteria refundacyjne dotyczące zabiegu operacyjnego, a proponowane ograniczenia dotyczące maksymalnego czasu trwania leczenia powinny zostać zmienione tak, aby określały łączny czas terapii na 12 miesięcy, wliczając w to zarówno kryteria dla leczenia początkowego, jak i kontynuowanego (18 cykli 3-tygodniowych). - PBAC odnotował, że wniosek nie dostarczył dowodów na zastosowanie pertuzumabu jako leczenia adjuwantowego, ponieważ dotyczył on wyłącznie leczenia neoadjuwantowego. Jednakże PBAC przypomniał, że wcześniej rozpatrywał dowody z badania APHINITY – randomizowanego badania klinicznego porównującego schemat pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia z trastuzumab + chemioterapia – które wykazało, że wskaźniki 4-letniego przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych wynosiły odpowiednio 89,88% w porównaniu do 86,68% (różnica 3,2%). PBAC zauważył, że zaktualizowane wyniki 8-letniego iDFS w kohorcie pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych wykazały bezwzględną poprawę o 4,9% na korzyść pertuzumabu (86,1% vs 81,2%; HR=0,72 [95% CI: 0,60; 0,87]). PBAC zwrócił uwagę, że badanie APHINITY nie obejmowało pacjentów leczonych w warunkach neoadjuwantowych, w związku z czym jego wyniki odnoszą się bezpośrednio wyłącznie do pacjentów, u których początkowo nie stwierdzono zajęcia węzłów chłonnych, lub którzy decydują się nie poddawać leczeniu neoadjuwantowemu przed zabiegiem operacyjnym. - PBAC odnotował, że badanie PEONY dostarczyło bardzo ograniczonych dowodów na leczenie adjuwantowe schematem pertuzumabu skojarzonego z trastuzumabem następującym po leczeniu neoadjuwantowym. Wynika to z faktu, że było to badanie na małą skalę o ograniczonym zastosowaniu praktycznym, a rzeczywisty zakres korzyści z leczenia pertuzumabem w warunkach adjuwantowych pozostawał niejasny, ponieważ

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie	Kierunek rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
				pacjenci w grupie kontrolnej nie otrzymywali pertuzumabu neoadjuwantowo. Niemniej jednak, australijska Informacja o Produkcie zaleca, aby pacjenci, u których wdrożono schemat pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia w warunkach neoadjuwantowych, kontynuowali przyjmowanie adjuwantowego P+T aż do ukończenia pełnego roku terapii. Ponadto międzynarodowe wytyczne uwzględniają adjuwantowy pertuzumab jako opcję leczenia dla pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych, którzy po zabiegu operacyjnym uzyskali całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR). PBAC odnotował, że przedstawiony model ekonomiczny nie został skonstruowany w sposób pozwalający na ocenę efektywności kosztowej pertuzumabu w leczeniu adjuwantowym. PBAC przypomniał, że wnioski dotyczące pertuzumabu w leczeniu adjuwantowym były rozpatrywane na posiedzeniach PBAC w lipcu 2018 r. i w marcu 2019 r. Wówczas pertuzumab nie został zrekomentowany ze względu na ograniczone korzyści kliniczne, niepewny wskaźnik ICER (inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej) oraz niejasne miejsce w praktyce klinicznej. PBAC uznał wtedy, że miejsce pertuzumabu w leczeniu adjuwantowym było niejasne, „biorąc pod uwagę przesunięcie w kierunku leczenia pacjentów wysokiego ryzyka w warunkach neoadjuwantowych oraz brak danych dla adjuwantowego pertuzumabu po leczeniu neoadjuwantowym”. PBAC uznał, że obecnie istnieje większa jasność co do miejsca leczenia adjuwantowego pertuzumabem u pacjentów z eBC o wysokim ryzyku, jednak cena zapewniająca efektywność kosztową pozostaje niepewna. W ocenie PBAC, przy cenie proponowanej we wniosku z marca 2019 r. (AEMP w wysokości [utajnione] \$, obniżka o [utajnione] % w porównaniu do ceny proponowanej w warunkach neoadjuwantowych) leczenie adjuwantowe pertuzumabem można uznać za efektywne kosztowo dla niewielkiej liczby pacjentów z eBC o wysokim ryzyku, u których początkowo nie stwierdzono zajęcia węzłów chłonnych, lub którzy decydują się nie poddawać leczeniu neoadjuwantowemu przed operacją (około 2-3% pacjentów z eBC); odnotowując, że ta populacja pacjentów była reprezentowana w badaniu APHINITY. PBAC stwierdził, że dla pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych, którzy rozpoczynają schemat P+T+Chemo w warunkach neoadjuwantowych i uzyskują pCR po zabiegu operacyjnym, adjuwantowy pertuzumab stanowi opcję terapeutyczną zgodnie z wytycznymi, jednak dowody potwierdzające takie zastosowanie są ograniczone, a jego efektywność kosztowa jest nieznana. W celu rozwiązania problemu sprawiedliwego dostępu dla pacjentów obecnie samodzielnie finansujących adjuwantowy pertuzumab, PBAC uznał, że rozsądne byłoby włączenie opcji leczenia adjuwantowego dla tej populacji, o ile dodatkowe koszty dla rządu mogłyby zostać zminimalizowane poprzez wdrożenie mechanizmu podziału ryzyka (RSA). Ogółem, PBAC uznał, że wpisanie pertuzumabu na listę PBS (dla maksymalnego całkowitego czasu trwania leczenia wynoszącego 12 miesięcy w warunkach neoadjuwantowych lub adjuwantowych) byłoby akceptowalne pod względem efektywności kosztowej, pod warunkiem: zastosowania ważonej obniżki ceny o [utajnione] % dla recept na leczenie neoadjuwantowe i o [utajnione] % dla recept na leczenie adjuwantowe; zastosowania limitów finansowych w ramach RSA opartych na: populacji neoadjuwantowej oraz niewielkiej liczbie pacjentów z eBC o wysokim ryzyku, u których początkowo ryzyko oceniano jako niskie / bez zajęcia węzłów chłonnych, lub którzy decydują się nie poddawać leczeniu neoadjuwantowemu przed operacją.

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie	Kierunek rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
				- PBAC uznał, że leczenie adjuwantowe pertuzumabem następujące po podaniu neoadjuwantowego pertuzumabu może być klinicznie odpowiednie dla niektórych pacjentów, jednak jego efektywność kosztowa nie została ustalona i pacjenci ci nie powinni być uwzględniani w szacunkach finansowych stanowiących podstawę ustalania limitów w ramach RSA. W ocenie PBAC odpowiedni byłby rabat wynoszący blisko 100% dla zużycia leku przekraczającego ustalone limity finansowe. Ostatecznie zarekomendowano refundację w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym u chorych spełniających następujące kryteria: potwierdzenie amplifikacji genu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2), wykazanej za pomocą hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH) ORAZ rozpoznanie miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego raka piersi o wysokim ryzyku (guz o średnicy >2 cm lub z zajęciem węzłów chłonnych) ORAZ leczenia nie wolno stosować u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) poniżej 45% i/lub z objawową niewydolnością serca ORAZ pacjent nie może otrzymać więcej niż 1 cyklu leczenia w ramach tego kryterium refundacyjnego. Łączny czas leczenia w ramach terapii początkowej i kontynuowanej nie może przekraczać 18 tygodni (6 cykli) w leczeniu neoadjuwantowym i 12 miesięcy (18 cykli) w ujęciu całkowitym.
	03.2019 r. (PBAC 2019)	Leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego wczesnego raka piersi z zajęciem węzłów chłonnych	Negatywna	Ocena dot. produktu leczniczego Perjeta stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią PBAC nie zarekomendował wpisania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią (Ptz+T+Chemo) w ramach Sekcji 100 (Wydatki Finansowanie Chemioterapii), Wymagającego Autoryzacji, do leczenia uzupełniającego (adiuwantowego) wczesnego raka piersi (eBC) dodatniego pod względem HER2, z zajęciem węzłów chłonnych. PBAC uznał, że miejsce kliniczne dla pertuzumabu w leczeniu uzupełniającym jest niejasne, biorąc pod uwagę przesunięcie w kierunku leczenia pacjentów wysokiego ryzyka w ustawieniu neoadjuwantowym (przedoperacyjnym) oraz brak danych dla adiuwantowego pertuzumabu po leczeniu neoadjuwantowym. Utrzymały się obawy PBAC dotyczące niewielkiej korzyści z dodania pertuzumabu pod względem przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (wobec oczekiwania na ostateczne dane dotyczące całkowitego przeżycia – OS). PBAC podtrzymał stanowisko, że tę niewielką korzyść należy zważyć wobec zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych (AE) oraz wpływu dodatkowych wlewów terapeutycznych zarówno na pacjentów, jak i na system opieki zdrowotnej. PBAC uznał, że współczynnik ICER dla pertuzumabu pozostawał niepewny, ponieważ duża część zakładanych korzyści w modelu opierała się na ekstrapolacji wyników i zewnętrznych źródłach danych, a bazowy ICER był zależny od obniżenia kosztu trastuzumabu. Jednakże, tak jak w poprzednim rozpatrzeniu, obawy PBAC dotyczące propozycji cenowej sponsora były drugorzędne w stosunku do obaw dotyczących skali korzyści klinicznej pertuzumabu i jego miejsca klinicznego w terapii eBC. PBAC uznał, że miejsce kliniczne w terapii pertuzumabem dla eBC HER2-dodatniego, z zajęciem węzłów chłonnych, jest niejasne. PBAC odnotował, że istnieje tendencja do przechodzenia na terapię neoadjuwantową u pacjentów z eBC HER2+ wysokiego ryzyka. Zostało to poparte przez australijską grupę reprezentującą pacjentki z rakiem piersi, która podkreśliła, że miejsce pertuzumabu w terapii ulega zmianie, a jego stosowanie w ustawieniu neoadjuwantowym staje się coraz powszechniej zalecane dla kobiet z eBC HER2

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie	Kierunek rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
				dotatnim. PBAC zauważył, że podejście neoadjuwantowe pozwala na ocenę odpowiedzi na leczenie w momencie operacji. Niedawna duża metaanaliza badań nad eBC z wykorzystaniem chemioterapii neoadjuwantowej doniosła o znaczeniu prognostycznym całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR), która koreluje z przeżyciem wolnym od zdarzeń i OS. PBAC odnotował również, że wyniki z badania oceniającego T-DM1 u pacjentów z resztkową chorobą inwazyjną po zakończeniu neoadjuwantowej chemioterapii z trastuzumabem wspierają zmianę ścieżki leczenia i że T-DM1 może stać się dla pertuzumabu alternatywną terapią w ustawieniu adjuwantowym. PBAC zauważył, że Ptz+T+Chemo jest obecnie zarejestrowany przez TGA (Urząd ds. Rejestracji Produktów Leczniczych) do leczenia uzupełniającego pacjentów z eBC HER2 dodatnim o wysokim ryzyku nawrotu (co jest zgodne z wnioskowanym wpisem na listę PBS). PBAC odnotował również, że Ptz+T+Chemo jest zarejestrowany przez TGA do leczenia neoadjuwantowego pacjentów z zapalnym lub miejscowo zaawansowanym, lub wczesnym (średnica > 2 cm lub z zajęciem węzłów chłonnych) rakiem piersi HER2-dodatnim jako część kompletnego schematu leczenia wczesnego raka piersi, jednak nie złożono wniosku o wpis do PBS dla tego zastosowania. Pacjenci otrzymujący leczenie neoadjuwantowe zostali wykluczeni z badania APHINITY, a to wpływa na możliwość zastosowania wyników tego badania w praktyce klinicznej. PBAC podtrzymał pogląd, że trastuzumab plus chemioterapia (T+Chemo) jako główny komparator był odpowiedni. PBAC odnotował również, że zarówno neratynib, jak i T-DM1 mogłyby być uznane za bliskie rynkowe komparatory, a miejsce pertuzumabu musiałoby zostać rozważone z uwzględnieniem potencjalnych zmian w algorytmie klinicznym. Dowody kliniczne przedstawione w ponownym wniosku pozostały niezmiennione w stosunku do poprzedniego wniosku. PBAC zauważył, że wniosek opierał się na dobrze zaprojektowanym, kontrolowanym placebo badaniu z randomizacją (APHINITY) porównującym Ptz+T+Chemo do T+Chemo, w którym schematem chemioterapii była antracyklina lub docetaksel plus karboplatyna. PBAC odnotował, że wskaźniki przeżycia wolnego od zdarzeń iDFS dla pacjentów z dodatnimi węzłami chłonnymi wynosiły odpowiednio 91,99% vs. 90,15% w 3. roku (różnica 1,84%) oraz 89,88% vs. 86,68% w 4. roku (różnica 3,2%), dla Ptz+T+Chemo względem T+Chemo. PBAC podtrzymał ocenę, że wielkość bezwzględnej korzyści była mała. Poprawa w całkowitym przeżyciu (OS) nie była statystycznie istotna w populacji ITT ($P=0,4673$) ani w podgrupie z dodatnimi węzłami chłonnymi (P=nie zaraportowano). PSCR argumentowało, że korzyści w radykalnym leczeniu adjuwantowym pojawiają się w długim horyzoncie czasowym, przy czym badania nad trastuzumabem nie wykazywały statystycznie istotnej poprawy w OS w 3. i 4. roku, ale wykazały statystycznie istotną poprawę po 10-11 latach. PBAC zgodził się z poglądem ESC (Podkomitetu ds. Ekonomii), że korzyść w zakresie OS dla pertuzumabu może być widoczna z upływem czasu, tak jak miało to miejsce w przypadku trastuzumabu, jednakże korzyść ta nie została jeszcze zademonstrowana. PBAC odnotował, że pacjenci leczeni Ptz+T+Chemo mieli znacznie wyższe ryzyko zdarzeń niepożądanych (AE) w stopniu ≥ 3 ($RR=1,12$, 95% CI: 1,07, 1,17), ciężkich AE (SAE) ($RR=1,20$, 95% CI: 1,10, 1,32), biegunki w stopniu ≥ 3 ($RR=3,92$, 95% CI: 2,60, 5,92) oraz SAE w postaci biegunki ($RR=3,28$, 95% CI: 1,94, 5,55). Było to niezmiennione w stosunku do poprzedniego wniosku. PBAC podtrzymał pogląd, że twierdzenie o wyższej skuteczności porównawczej było uzasadnione w odniesieniu do ryzyka nawrotu (iDFS), ale uznał, że wielkość korzyści była mała. PBAC uznał twierdzenie o gorszym profilu

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie	Kierunek rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
				bezpieczeństwa za racjonalne i poparte danymi. PBAC utrzymał stanowisko, że pomimo dodatkowych informacji przedstawionych w ponownym wniosku, ze względu na brak nowych danych klinicznych, pozostają te same wątpliwości, ponieważ stosunek korzyści do szkód pozostał w zasadzie niezmienny względem poprzedniego wniosku. Wnioskodawca przedstawiał analizę użyteczności kosztów (stopniową ewaluację ekonomiczną), która porównywała Ptz+T+Chemo z T+Chemo, w oparciu o wyniki podgrupy z dodatnimi węzłami chłonnyymi z badania APHINITY oraz zewnętrzne źródła danych. 7.10 Szacowane zyskane lata życia (LYG) ([...]) i zyskane QALYs ([...]) były mniejsze niż w poprzednim wniosku ([...] LYG i [...] zyskanych QALY). Wynikało to głównie ze skrócenia horyzontu czasowego i [...] w czasie trwania efektu leczenia. ESC zauważyło, że w modelu założono wystąpienie dużej liczby zdarzeń ponad 45 miesięcy od rozpoczęcia leczenia adiuwantowego, tj. po okresie obserwacji w badaniu. PBAC zauważył, że w badaniu AFFINITY nie było statystycznie istotnej różnicy w OS (przy okresie obserwacji do 45 miesięcy). Jednakże model, po wyekstrapolowaniu do 40 lat, wygenerował dodatkowe [...] lat życia przy Ptz+T+Chemo w porównaniu z T+Chemo. PBAC uznał, że uwzględnienie w modelu zysku w OS było wysoce niepewne, biorąc pod uwagę, że w badaniu APHINITY nie zademonstrowano statystycznie istotnej korzyści dla pertuzumabu. PBAC odnotował obawę ESC dotyczącą wysokich kompensacji kosztów wynikających ze zmniejszenia wykorzystania kolejnych terapii z powodu odległych nawrotów i w drugiej linii przerzutowego raka piersi (mBC). PBAC uznał, że odpowiednia była poprawka do modelu, w której koszty kolejnej terapii zastosowano jako jednorazowy koszt na podstawie czasu trwania leczenia zgodnie z obowiązującymi umowami o podziale ryzyka (RSA) dla pertuzumabu ([...] miesięcy) i T-DM1 ([...] miesięcy). Zwiększyło to ICER z pozycji dominującej do poziomu poniżej 15 000 USD za QALY. Ogólnie rzecz biorąc, PBAC zauważył, że duża część zakładanych w modelu korzyści, takich jak zysk w OS i uniknięcie odległych nawrotów, nie opierała się na danych z badania APHINITY, ale bazowała na ekstrapolacji i zewnętrznych źródłach danych. W rezultacie PBAC uznał, że ICER dla pertuzumabu pozostawał niepewny. Ponadto PBAC odnotował, że opłacalność pertuzumabu pozostała niepewna, biorąc pod uwagę, że ICER zależał od obniżenia kosztu trastuzumabu, na co wpłynęłoby wejście na rynek leków biopodobnych dla trastuzumabu. Szacowano, że po skorygowaniu kosztów kolejnych terapii ICER wyniesie od 45 000 do 75 000 USD za QALY przy [...] % niższe na trastuzumab. PBAC uznał, że podejście oparte na udziale w rynku do oszacowania liczby recept na pertuzumab było odpowiednie. Szacowano, że koszt netto dla Rządu wyniesie od 30 do 60 milionów dolarów na przestrzeni sześciu lat. Koszt netto nie uwzględniał oszczędności finansowych z tytułu rzadszych nawrotów, co tłumaczyło pozorną anomalię dominującego (korzystnego) ICER, ale przy jednoczesnym finansowym koszcie netto dla Rządu. PBAC zgodził się z poradą ESC, że nieuwzględnienie w szacunkach kosztów nawrotów, które stanowią znaczącą kompensację kosztów w ocenie ekonomicznej, stworzyło niepewność co do szacunków finansowych. Ogólnie rzecz biorąc, PBAC uznał zaproponowany finansowy koszt netto dla rządu za wysoki, szczególnie biorąc pod uwagę niewielką skalę korzyści z pertuzumabu. PBAC wskazał, że ewentualny przyszły ponowny wniosek musiałby być tzw. wnioskiem o dużej skali (<i>major resubmission</i>) i musiałby adresować obawy PBAC dotyczące miejsca klinicznego dla pertuzumabu, biorąc pod uwagę przesunięcie w kierunku leczenia neoadjuwantowego, a także obawy PBAC

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie	Kierunek rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
				dotyczące skali korzyści klinicznej dla Ptz+T+chemo, szczególnie w zakresie korzyści w postaci całkowitego przeżycia (OS). W świetle zmieniającego się krajobrazu leczenia wczesnego raka piersi HER2+ w ustawieniu neoadjuwantowym oraz pojawiających się w tym obszarze nowych danych, PBAC z zadowoleniem przyjąłby wniosek dla trastuzumabu emtanzyny (T-DM1), który jest kolejnym lekiem sponsorowanym przez firmę Roche.
	07.2018 r. (PBAC 2018)	Leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego wczesnego raka piersi o wysokim ryzyku wznowy	Negatywna	Ocena dot. produktu leczniczego Perjeta stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią PBAC nie zarekomendował wpisania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem do Sekcji 100 (Wydajne Finansowanie Chemioterapii), Wymagającego Autoryzacji, do leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) pacjentów z wczesnym rakiem piersi HER2-dodatnim o wysokim ryzyku nawrotu choroby. PBAC obawiał się, że skromna korzyść z dodania pertuzumabu do trastuzumabu i chemioterapii została przeważona przez zwiększone ryzyko zdarzeń niepożądanych (w szczególności ryzyko kardiologiczne i znaczącą różnicę w doświadczaniu biegunki), niepewną wielkość korzyści u pacjentów HR+ (dodatnich pod względem receptorów hormonalnych) z zajęciem węzłów chłonnych oraz niepewne miejsce w terapii. PBAC zauważył, że jako sponsor zarówno pertuzumabu, jak i trastuzumabu, zaoferowano obniżkę ceny w [...]. We wniosku twierdzono, że doprowadzi to do opłacalnego i neutralnego dla budżetu wpisania pertuzumabu na listę (w skojarzeniu z trastuzumabem). Jednakże PBAC i jego podkomitety obawiały się, że opłacalność pertuzumabu może nie zostać utrzymana, a niski koszt netto dla rządu może nie zostać zrealizowany z biegiem czasu. Niemniej obawy PBAC dotyczące propozycji cenowej sponsora były drugorzędne w stosunku do jego obaw o rozmiar korzyści klinicznych z leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem. PBAC odnotował, że dodanie pertuzumabu do terapii uzupełniającej trastuzumabem było popierane przez australijskie i międzynarodowe grupy onkologiczne. PBAC zauważył, że pojawiające się nowe metody leczenia i zmiany w obecnych protokołach terapeutycznych mogłyby potencjalnie zmienić schemat leczenia eBC w ustawieniu uzupełniającym i wpłynąć na miejsce pertuzumabu w terapii, a także na zastosowanie wyników badania APHINITY w populacji PBS (Programu Świadczeń Farmaceutycznych). Wniosek został złożony w ramach Równoległego Procesu TGA/PBAC, z pozytywnym Przeglądem Delegata TGA dostępnym w czasie obrad Komitetu, ale ostateczne okoliczności rejestracji do stosowania w leczeniu uzupełniającym nie były znane. PBAC odnotował, że proponowane wskazanie TGA w przeglądzie Delegata dla pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią brzmiało „leczenie uzupełniające pacjentów z wczesnym rakiem piersi dodatnim pod względem HER2 o wysokim ryzyku nawrotu”. PBAC uznał, że „pacjenci wysokiego ryzyka” obejmowałiby pacjentów z dodatnim statusem węzłów chłonnych, jednakże dalsza jasność co do definicji „pacjentów wysokiego ryzyka” może być wymagana przy wpisie do PBS. PBAC uznał za stosowne ujednolicenie wpisu dla pertuzumabu z obecnym wpisem dla trastuzumabu. PBAC uznał, że trastuzumab plus chemioterapia (T+Chemo) jako główny komparator (lek porównawczy) był odpowiedni. PBAC odnotował, że wniosek opierał się na dobrze zaprojektowanym randomizowanym badaniu bezpośrednim (APHINITY) porównującym pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem plus chemioterapią (Ptz+T+Chemo) (antracyklina lub docetaksel plus karboplatyna) z T+Chemo (antracyklina lub docetaksel plus karboplatyna). We wniosku przedstawiono

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie	Kierunek rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
				analizę podgrup według statusu węzłów chłonnych, aby dostosować populację badaną do proponowanego wpisu na listę PBS. Dane dotyczące bezpieczeństwa i jakości życia (QoL) dotyczyły populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT), a nie podgrupy z dodatnimi węzłami chłonnymi. Jednakże PBAC przyjął argument wniosku, że nie było klinicznie prawdopodobnego powodu, dla którego ta podgrupa pacjentów miałaby mieć inny profil bezpieczeństwa i jakości życia w porównaniu z populacją ITT. PBAC zauważył, że zmniejszenie ryzyka nawrotu (iDFS) w podgrupie z dodatnimi węzłami chłonnymi (HR=0.77, 95% CI [0.62, 0.96]) było większe niż w populacji ITT ((HR=0.817, 95% CI [0.66, 1.00]), a ponadto PBAC odnotował, że różnica we wskaźnikach wolnych od zdarzeń iDFS wzrosła w punkcie 4 lat (3,2%) w porównaniu do punktu 3 lat (1,84%). Przyszłe daty raportowania z obserwacji planowane są na koniec 2019 i 2022 roku, a końcowy raport spodziewany jest w 2026 roku. Chociaż PBAC zgodził się, że można twierdzić, iż Ptz+T+Chemo wykazuje wyższość pod względem skuteczności i niższość pod względem bezpieczeństwa w porównaniu z T+Chemo u pacjentów z eBC z HER2+, z zajęciem węzłów chłonnych, Komitet zakwestionował kliniczne znaczenie skromnej korzyści wykazanej w badaniu. Dodatkowo korzyść kliniczna u pacjentów z chorobą HR+ i zajętymi węzłami chłonnymi nie była znana, a PBAC uznał, że stanowi to dużą grupę pacjentów, którzy szukaliby leczenia w ramach PBS. Ogólnie rzecz biorąc, PBAC obawiał się, że skromna korzyść z dodania pertuzumabu do trastuzumabu i chemioterapii była przeważona przez zwiększone ryzyko zdarzeń niepożądanych (w szczególności ryzyko kardiologiczne i znaczną różnicę w występowaniu biegunki), niepewną wielkość korzyści u pacjentów z HR+ i zajętymi węzłami chłonnymi oraz niepewne miejsce w terapii. Wnioskodawca przedstawiał analizę użyteczności kosztów (stopniową ewaluację ekonomiczną), która porównywała Ptz+T+Chemo z T+Chemo na podstawie wyników podgrupy z badania APHINITY. PBAC zauważył argument z wniosku, że ocena opłacalności w populacji ITT jest nieistotna, ponieważ refundacja jest wnioskowana tylko dla podgrupy. Jednakże, w zgodzie ze stanowiskiem ESC (Podkomitetu ds. Ekonomii), PBAC przypomniał o swoich preferencjach, by uwzględniać opłacalność w populacji ITT, oprócz podgrupy, dla której wnosi się o wpis. PBAC zauważył, że znaczenie modelu ekonomicznego było mniej decydujące w tym konkretnym wniosku, biorąc pod uwagę propozycję cenową i zamiar neutralności budżetowej. Choć nie była to ostateczna propozycja cenowa, we wniosku zastosowano zniżkę cenową w Kroku 8 modelu dla współczynnika ICER/QALY, co, jak twierdzono, dało opłacalny ICER na poziomie 45 000 – 75 000 USD/QALY (współczynnik ICER/QALY na poziomie 45 000 – 75 000 USD wynika z uwzględnienia ustawowej redukcji ceny trastuzumabu o 10% oraz kolejnych terapii). PBAC wziął ten argument z wniosku pod uwagę w świetle swoich poprzednich rozważań, ale uznał, że akceptowalny zakres ICER dla refundacji leku zależy od okoliczności przedstawionych w indywidualnym wniosku. W tym przypadku PBAC zauważył brak istotnych różnic w całkowitym przeżyciu zaobserwowanych w badaniu, ale model wygenerował korzyść w postaci [...] zyskanych lat życia, co prawie w całości pochodziło z wyekstrapolowanej części modelu. PBAC odnotował obawy i problemy podniesione przez ESC na temat analizy ekonomicznej. PBAC zgodził się z poglądem DUSC (Podkomitetu ds. Wykorzystania Leków) i uznał, że podejście oparte na udziale w rynku jest najodpowiedniejszą metodą oszacowania liczby osób, które będą stosować pertuzumab. Jednak podejście epidemiologiczne we wniosku zaowocowało szacunkową liczbą pacjentów, która nie różniła się zbyt od tej

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji (źródło)	Rozpatrywane wskazanie	Kierunek rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
				opartej na alternatywnym podejściu udziału w rynku DUSC. PBAC uznał, że wskaźnik penetracji (przyjęcia leczenia) w populacji wysokiego ryzyka prawdopodobnie wyniesie [...] %, chociaż uznano to za niepewne założenie. PBAC odnotował, że skutki finansowe oparte na metodologii DUSC (preferowanej przez PBAC) i propozycji cenowej sprzed posiedzenia PBAC nie zostały obliczone. Tym samym całkowity koszt dla PBS nie był znany. PBAC odnotował specjalne ustalenia cenowe zaproponowane przez sponsora [...]. PBAC zauważył twierdzenie, że zastosowanie rabatu na wszystkie wydatki na [...] skutkuje kosztem Ptz+T+Chemo, który jest podobny do kosztu T+Chemo w proponowanym wpisie. Chociaż we wniosku zaproponowano neutralność budżetową (aczkolwiek istniał szacowany koszt dla Rządu) w ciągu pierwszych 6 lat obowiązywania wpisu, PBAC i jego podkomitety obawiały się, czy ten złożony model cenowy przyniesie deklarowane oszczędności, które mogłyby nie zrealizować się z czasem. Zwracając uwagę na ugruntowane korzyści terapeutyczne T+Chemo w praktyce klinicznej, PBAC wyraził obawę, że [...] podczas gdy dodatkowa korzyść kliniczna pertuzumabu względem obecnej terapii leczenia była skromna. Może to mieć taki wpływ, że deklarowana opłacalność pertuzumabu nie zostałaby utrzymana z biegiem czasu. PBAC zauważył, że jakiegokolwiek przyszłe ponowne złożenie wniosku musiałoby odnieść się do obaw PBAC dotyczących miejsca klinicznego i korzyści klinicznych pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem, w świetle zmieniającego się krajobrazu leczenia wczesnego raka piersi HER2+, ze szczególnym uwzględnieniem ewentualnych korzyści klinicznych dla populacji HR+ i z dodatnimi węzłami chłonnymi. Przyszły ponowny wniosek musiałby również zaktualizować proponowane ograniczenie i inne założenia w zależności od ostatecznych informacji o produkcie (np. definicje „wysokiego ryzyka nawrotu choroby”). Ponadto ponowny wniosek powinien odnosić się do obaw ESC dotyczących analizy ekonomicznej. Skutki finansowe powinny zostać ponownie przeliczone po uwzględnieniu opinii DUSC i PBAC oraz propozycji zawartych w odpowiedzi sprzed posiedzenia PBAC. Chociaż PBAC z zadowoleniem przyjął intencję wniosku o neutralność budżetową z zastosowaniem specjalnych ustaleń cenowych, PBAC wolałby alternatywne ustalenia, które dawałyby pewność, że opłacalność pertuzumabu zostanie utrzymana w czasie, zważywszy na obniżki cen potrzebne do zapewnienia opłacalności w obecnej analizie [...]. Ponadto wymagana byłaby również umowa o podziale ryzyka, aby złagodzić wyższe niż szacowane podjęcie leczenia oraz stosowanie u pacjentów, którzy nie są w grupie wysokiego ryzyka nawrotu choroby (takich jak ci z chorobą z ujemnymi węzłami chłonnymi).
AWTTC (Walia)	15.06.2018 r. (AWTTC 2018)	Leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego wczesnego raka piersi o wysokim ryzyku wznowy	-	<u>Ocena dot. produktu leczniczego Perjeta stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</u> Ocena wstrzymana z uwagi na planowaną ocenę przed NICE.

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

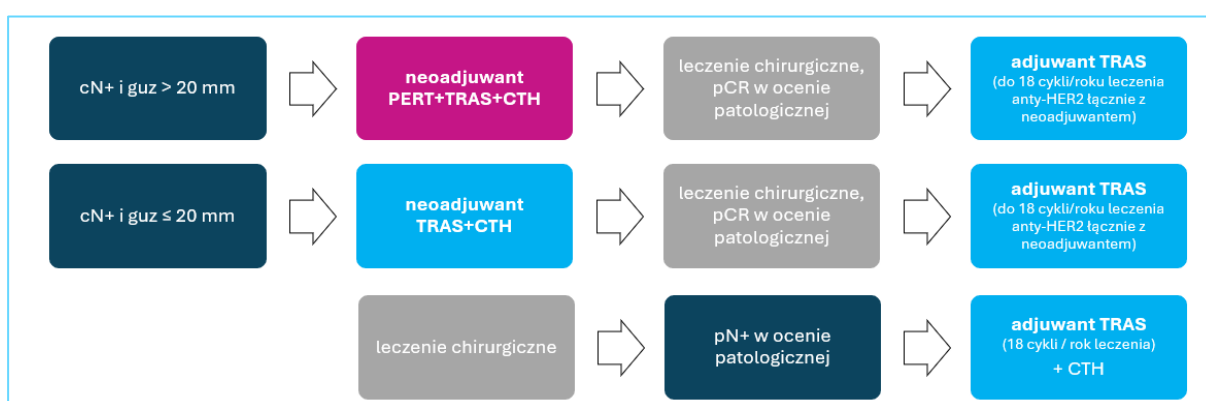
w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

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 zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Obecnie w ramach terapii neoadjuwantowej chore mogą być leczone skojarzeniem pertuzumabu z trastuzumabem i chemioterapią jedynie w przypadku zajęcia węzłów chłonnych (N+) i średnicy guza >20 mm lub terapią skojarzoną trastuzumabem i chemioterapią, przy obecności N+ i guzach o mniejszej średnicy. Z kolei pacjentki, u których na etapie przedoperacyjnym nie wykryto cechy N+ nie mają możliwości zakwalifikowania do leczenia neoadjuwantowego i jedyną opcją ich leczenia jest postępowanie chirurgiczne. Niemniej jednak w grupie tej często cecha N+ jest potwierdzana na podstawie pooperacyjnego badania patomorfologicznego, co powoduje, że pacjentki te można zakwalifikować jako chore o zwiększonym ryzyku wznowy. We wszystkich tych grupach w postępowaniu adjuwantowym finansowana jest terapia adjuwantowa trastuzumabem.

Schemat 1. Ścieżki leczenia chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego wynikające z obecnego stanu refundacyjnego.



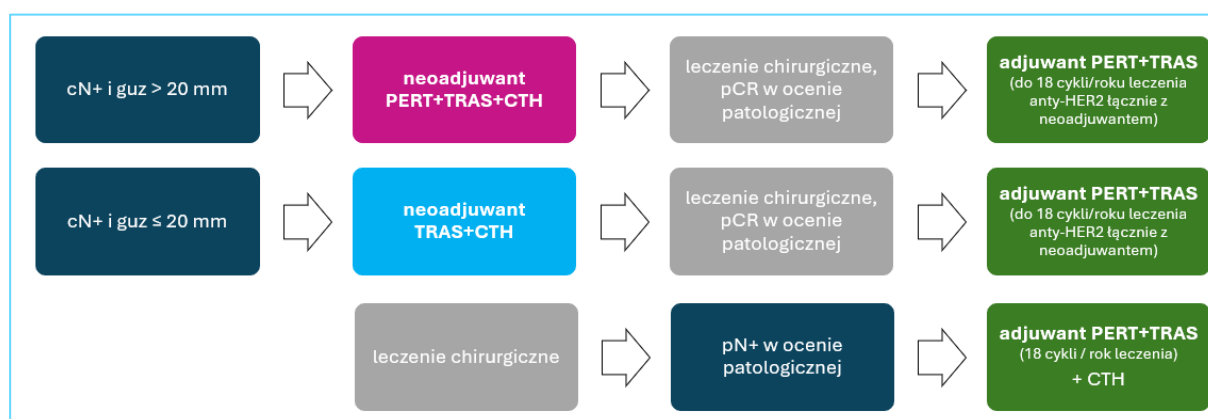
Wnioskowana technologia medyczna to terapia skojarzona pertuzumabem z trastuzumabem prowadzona z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego Phesgo® (pertuzumab/trastuzumab FDC) lub

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z wysokim ryzykiem wznowy

produktem leczniczym Perjeta® zawierającym pertuzumab IV w skojarzeniu z odrębnym preparatem zawierającym trastuzumab (w postaciach aktualnie stosowanych w polskiej praktyce klinicznej). Proponowane wskazanie refundacyjne dla terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem dotyczy leczenia adjuwantowego u dorosłych chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy. W przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, wnioskowana interwencja będzie stanowić kolejną opcję leczenia adjuwantowego, stosowaną w tym samym miejscu postępowania terapeutycznego co obecnie finansowany ze środków publicznych trastuzumab.

Schemat 2. Ścieżki leczenia chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego – miejsce wnioskowanej interwencji.



Wytyczne praktyki klinicznej (m.in. St Gallen, ESMO, NCCN, AGO czy ASCO) podobnie pozycjonują terapię trastuzumabem i trastuzumabem z pertuzumabem w leczeniu okołoperacyjnym (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.8.2). Wskazują one, że standardem jest roczne stosowanie leczenia anty-HER2, przy czym u pacjentek z wyodrębnionej subpopulacji o wysokim ryzyku wznowy (definiowanym w wytycznych przede wszystkim jako obecność zajętych węzłów chłonnych – cecha N+) rekomenduje się rozważenie lub rutynowe zastosowanie podwójnej blokady HER2, czyli skojarzenia trastuzumabu z pertuzumabem.

Wobec powyższego za komparator właściwy dla wnioskowanej terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem lekiem Phesgo® lub Perjeta® uznano leczenie trastuzumabem.

Terapię trastuzumabem scharakteryzowano w oparciu o informacje podane w charakterystykach produktów leczniczych w Załączniku 10.5. Szczegółowe dane dotyczące aktualnie refundowanych produktów leczniczych zawierających trastuzumab, z uwzględnieniem poziomu finansowania, zamieszczono w Załączniku 10.3.

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z wysokim ryzykiem wznowy

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).

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

Perjeta® (pertuzumab)

Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)

chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

inwazyjnego nowotworu z piersi i węzłów chłonnych, jeszcze przed leczeniem operacyjnym. Wykazano, że u chorych na raka piersi HER2-dodatniego 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 neoadjuwantowe, 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 (PTOK 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 adjuwantowego 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 neoadjuwantowego, stanowią wynik mniej bezpośrednio związany z tym etapem leczenia niż pCR, wymagający ponadto dłuższego okresu obserwacji.

W ocenie bezpieczeństwa ocenianej terapii, mając na uwadze klasę leków, 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 terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem, w leczeniu adjuwantowym, u dorosłych chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy. 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 18. Kryteria PICOS zastosowane w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	• potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi • rak HER2-dodatni – udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik 3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH) • stadium zaawansowania nowotworu – rak wczesny (stadium I-III, w tym rak miejscowo zaawansowany i zapalny), oraz: ○ w przypadku zastosowania systemowego leczenia przedoperacyjnego (w tym zawierającego terapię anti-HER2): jeśli obecny był przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych (cN+) oraz w materiale pooperacyjnym uzyskana jest całkowita odpowiedź patologiczna definiowana jako tpCR (ypT0/is N0) ○ w przypadku wyłącznie leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) jeśli stwierdzona jest	• rak HER2-ujemny lub z niską ekspresją HER2 bez amplifikacji genu HER2 (HER2-low) • niestandardowa ocena podtypu molekularnego raka piersi (inna niż IHC i/lub ISH) • rak nieoperacyjny, w tym nieoperacyjny rak miejscowo zaawansowany (pacjentki w stadium III, niekwalifikowane do leczenia radykalnego) lub przerzutowy (stadium IV) • populacja mieszana pod względem stadium zaawansowania (z uwzględnieniem chorych na raka przerzutowego) lub podtypu molekularnego albo brak informacji na temat stadium zaawansowania

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z wysokim ryzykiem wznowy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych na podstawie badania pooperacyjnego (pN+)	- populacja wyłącznie bez wyjściowo zajętych węzłów chłonnych - populacja po leczeniu neoadjuwantowym wyłącznie z inwazyjną chorobą resztkową (bez odpowiedzi patologicznej) - w ocenie skuteczności nie wyodrębniono podgrupy z zajęciem węzłów chłonnych, a nie oceniano bezpieczeństwa - populacja po eksperymentalnym (nie-standardowym) leczeniu neoadjuwantowym
	W przypadku nieodnalezienia badań z randomizacją przeprowadzonych w populacji chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych (cN+ po neoadjuwancie lub pN+ w przypadku pacjentek leczonych chirurgicznie bez uprzedniej chemioterapii neoadjuwantowej) dopuszczano włączenie badań przeprowadzonych w szerszej populacji chorych z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi, o ile w ocenie skuteczności wyodrębniono wyniki dla subpopulacji z, odpowiednio, cN+ lub pN+. W przypadku nieodnalezienia badań z randomizacją przeprowadzonych w populacji chorych z cN+ po neoadjuwancie oraz tpCR dopuszczano włączenie badań przeprowadzonych w szerszej populacji chorych (bez względu na odpowiedź patologiczną, o ile nie wykluczano chorych z tpCR). W ocenie bezpieczeństwa dopuszczano badania/dane uzyskane w szerszej populacji chorych z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi (o ile nie wykluczano chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych). - przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym - frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) co najmniej 50% - sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG	
Interwencja (l. z ang. <i>Intervention</i>)	- leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi pertuzumabem [P] w skojarzeniu z trastuzumabem [T] (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią (jeśli nie była stosowana przed operacją) [CTH] - całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (w przypadku rozpoczęcia leczenia systemowego przedoperacyjnie - neoadjuwant i adjuwant łącznie) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie - dawkowanie zgodne z ChPL produktów leczniczych zawierających pertuzumab (Perjeta®) i trastuzumab (Herceptin® lub produkty biopodobne zarejestrowane do stosowania w Polsce) lub produktu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab (Phesgo®)* - w leczeniu okołooperacyjnym mogły być również stosowane standardowe leczenie hormonalne i/lub radioterapia (odpowiednio do wskazań)	- niestandardowa chemioterapia, niezgodna z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej dla chorych z wysokim ryzykiem wznowy: schematy bez platyny lub antracykliny (wyłącznie taksan) albo bez taksanu - brak chemioterapii w leczeniu okołooperacyjnym (tj. przed lub po leczeniu chirurgicznym) lub chemioterapia skrócona - skrócone leczenie anty-HER2 (zaplanowane leczenie anty-HER2 krótsze niż 12 miesięcy/18 podań) - leczenie okołooperacyjne zawierające lek o innym działaniu niż standardowa chemioterapia (np. inny lek anty-HER2 niż oceniane, inhibitor punktów kontrolnych układu odpornościowego, lek antyangiogeny) - inne eksperymentalne terapie okołooperacyjne, w tym strategie deeskalacyjne - pertuzumab stosowany wyłącznie neoadjuwantowo lub populacja mieszana

Perjeta® (pertuzumab)

Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)

chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	- leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem (+/- placebo) [T] i chemioterapią (jeśli nie była stosowana przed operacją) [CTH] - całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie - dawkowanie zgodne z ChPL produktów leczniczych zawierających trastuzumab (Herceptin® lub produkty biopodobne zarejestrowane do stosowania w Polsce)* - w leczeniu okołoooperacyjnym mogły być również stosowane standardowe leczenie hormonalne i/lub radioterapia (odpowiednio do wskazań) W przypadku badań z nieodpowiednim komparatorem lub bez grupy kontrolnej do analizy włączano dane z grupy/kohorty poddanej ocenianej interwencji.	(część pacjentek nieleczona adjuwantowo pertuzumabem) lub brak wyników obejmujących fazę pooperacyjną leczenia postępowanie w grupie kontrolnej inne, niż w grupie interwencji (jedyna różnica pomiędzy grupami powinna polegać na braku pertuzumabu w leczeniu anty-HER2)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- przeżycie całkowite (OS) / śmiertelność - przeżycie wolne od (lub czas do): - choroby (nowotworowej), inwazyjnej lub ogółem (tj. z uwzględnieniem raka <i>in situ</i>) - wznowy (raka piersi), inwazyjnej lub ogółem (tj. z uwzględnieniem raka <i>in situ</i>) - zdarzeń związanych z chorobą (nowotworową) - jakość życia / PROs - bezpieczeństwo W przypadku badań, w których pacjentki z wyjściowo zajęтым/i węzłem/ami chłonnym/i stanowiły podgrupę, do analizy ekstrahowano wyniki uzyskane w tej podgrupie oraz w populacji ITT badania.[^] W przypadku badań obejmujących etapy neoadjuwantu i adjuwantu (postneoadjuwantu) do analizy ekstrahowano wyniki oceny obejmującej etap adjuwantowy (w tym wyniki całej terapii wczesnego raka piersi) oraz okresu obserwacji po zakończeniu leczenia.	- wyniki dotyczące wyłącznie przedoperacyjnego etapu leczenia (neoadjuwantu): odpowiedź patologiczna (pCR) / choroba resztkowa (RD), odpowiedź kliniczna lub radiologiczna guza na leczenie - bezpieczeństwo wyłącznie leczenia neoadjuwantowego - farmakokinetyka/farmakodynamika leków - biomarkery niestosowane w rutynowej praktyce klinicznej i inne parametry laboratoryjne bez znaczenia klinicznego (bez wpływu na postępowanie / ścieżkę pacjenta) - wyniki zebrane wyłącznie przed rozpoczęciem leczenia adjuwantowego: odpowiedź guza na leczenie neoadjuwantowe (patologiczna, kliniczna, radiologiczna, metaboliczna), możliwość zastosowania leczenia chirurgicznego oszczędzającego piersi, bezpieczeństwo oceniane w okresie neoadjuwantu i/lub leczenia chirurgicznego
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	badania kliniczne (z randomizacją i bez randomizacji, z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej; w tym pragmatyczne i postmarketingowe) i badania obserwacyjne (w tym rejestrowe), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	- badania przedkliniczne (modele zwierzęce, badania <i>in vitro</i>, <i>in silico</i>) - opisy przypadków - analizy ekonomiczne - badania nieopublikowane (brak pełnotekstowego artykułu) - opracowania wtórne

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z wysokim ryzykiem wznowy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	okres obserwacji (mediana): co najmniej 5 lat	nie uwzględniano doniesień konferencyjnych poprzedzających artykuł pełnotekstowy, nie zawierających nowych/dodatkowych wyników w stosunku do publikacji pełnotekstowej
* w odniesieniu do badań obserwacyjnych przyjmowano założenie, że dawkowanie leków było zgodne z zaleceniami charakterystyk produktów leczonych, o ile w publikacji nie zaznaczono inaczej;		
^ pełne wyniki analiz w podgrupach, z uwzględnieniem innych podgrup wyodrębnionych z populacjach ITT włączonych badań, zamieszczono w załączniku		

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* i *ChPL Perjeta*.

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem 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*).

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z wysokim ryzykiem wznowy

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 terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Phesgo® lub Perjeta® stosowanym w skojarzeniu z trastuzumabem 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 terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem. 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

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z wysokim ryzykiem wznowy

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 (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 Kodowanie nowotworu złośliwego piersi według ICD-10 i ICD-11

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

Tabela 19. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (RSK 2025a).

Kod ICD-10	Rozpoznanie
C50	Nowotwór złośliwy piersi
C50.0	Brodawka i otoczka brodawki sutkowej
C50.1	Centralna część piersi
C50.2	Kwadrant górny wewnętrzny piersi
C50.3	Kwadrant dolny wewnętrzny piersi
C50.4	Kwadrant górny zewnętrzny piersi
C50.5	Kwadrant dolny zewnętrzny piersi
C50.6	Część pachowa piersi
C50.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie piersi
C50.9	Pierś, umiejscowienie nieokreślone

W tabeli poniżej przedstawiono kody ICD-11.

Tabela 20. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów piersi (RSK 2025b).

Kod ICD-11	Rozpoznanie
	Nowotwory złośliwe piersi
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

Kod ICD-11	Rozpoznanie
2C63	Złośliwy guz liściasty piersi
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 Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 21. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Wytyczne	Konflikt interesów	Źródło finansowania	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
Rekomendacje polskie			
MZ 06/09/2024	Nie dotyczy	Nie dotyczy	• Zgodnie z klasyfikacją NCCN, którą opisano poniżej.
PTOK 2020	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zadeklarowano brak finansowania ze środków wewnętrznych.	Jakość naukowych dowodów: • I- Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności; • II- Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością; • III- Prospektywne badania kohortowe; • IV- Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; • V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów;
			Siła zaleceń: • 1- Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego; • 2A- Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego; • 2B- Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego;
NCCN 4.2025 PL	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	Kategoria dowodów • 1 – w oparciu o dowody wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; • 2A – w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; • 2B – opierając się na dowodach niższego poziomu, NCCN zgadza się, że interwencja jest odpowiednia; • 3 – opierając się na jakimkolwiek poziomie dowodów, NCCN nie zgadza się, że interwencja jest odpowiednia
Rekomendacje międzynarodowe			

Wytyczne	Konflikt interesów	Źródło finansowania	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
St Gallen 2025	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zadeklarowano brak finansowania ze środków wewnętrznych.	• Odbywająca się co dwa lata <i>St. Gallen International Breast Cancer Conference</i> ma na celu odpowiedzieć na te potrzeby. 19. edycja konferencji odbyła się w Wiedniu w marcu 2025 r. i zgromadziła uznanych ekspertów w dziedzinie chirurgii piersi i chirurgii rekonstrukcyjnej, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej, ginekologii, patomorfologii, genetyki, badań translacyjnych oraz radiologii w celu sformułowania standardów opieki nad pacjentami z wczesnym rakiem piersi. • Zadaniem panelu konsensusowego, w skład którego weszli przedstawiciele z Europy, Azji, Afryki, Bliskiego Wschodu, Australii oraz obu Ameryk (Północnej, Środkowej i Południowej), było zdefiniowanie metod leczenia poprzez analizę wielu scenariuszy klinicznych, obejmujących przypadki zróżnicowane pod względem stopnia zaawansowania i biologii guza, a także wieku pacjenta, dostępnych opcji leczenia i preferencji. • Wykorzystując winiety kliniczne (opisy przypadków), które odnoszą się zarówno do typowych, jak i stanowiących wyzwanie sytuacji medycznych, panel opracował spersonalizowane i zindywidualizowane podejścia terapeutyczne. Jak wskazano, paneliści zdawali sobie sprawę, że w wielu przypadkach postępowanie w leczeniu raka piersi wymaga nie tylko znajomości niezwykle obszernej literatury klinicznej, ale także odpowiedniego osądu w celu zoptymalizowania opieki nad konkretnym pacjentem. Jest to szczególnie istotne w sytuacjach, gdy istnieją luki w badaniach klinicznych lub gdy dostępnych jest wiele potencjalnych opcji terapeutycznych. • Dokument konsensusowy przedstawia zintegrowane wytyczne z konferencji, obejmujące w szczególności wyniki głosowań oraz dyskusje panelowe.
ESMO, 2022, ESMO 2024, ESMO 2025	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</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; • 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; • III – prospektywne badania kohortowe; • IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; • V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów; Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. <i>Grade of Recommendation</i>): • A – silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną- silna rekomendacja • B – silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią- ogólnie rekomendowane; • C – niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie; • D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane;

Wytyczne	Konflikt interesów	Źródło finansowania	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
			E – silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana;
CEEAO 2022	Zadeklarowano brak potencjalnego konfliktu interesów.	Zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	W ramach tej struktury każda grupa jest omawiana pod kątem dostępnych opcji terapeutycznych. Na końcu zaleceń podsumowano kryteria leczenia w pewnych rzadkich sytuacjach klinicznych i zaproponowano zastosowanie nowych protokołów. Wytyczne opierają się zasadniczo na kategoriach dowodów i zaleceń ESMO (inne, np. kategorie NCCN, wskazano osobno).
EUSOMA-SIOG 2021	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	- W 2007 roku, przy <i>International Society of Geriatric Oncology</i> (SIOG), utworzono wielodyscyplinarną grupę roboczą w celu opracowania zaleceń dotyczących postępowania w przypadku raka piersi u osób starszych. W jej skład weszli specjaliści z zakresu onkologii klinicznej, radioterapii onkologicznej, chirurgii, geriatry, radiologii i epidemiologii, a także rzecznicy praw pacjentów. Wytyczne te zostały następnie zaktualizowane w 2012 roku we współpracy <i>European Society of Breast Cancer Specialists</i>. - W niniejszym przeglądzie wytycznych (<i>Policy Review</i>) przedstawiamy aktualizację rekomendacji grupy roboczej, uwzględniającą nowe dowody naukowe, które stały się dostępne od 2012 rok. Przedstawione zalecenia stanowią konsensus wypracowany przez grupę ekspertów na podstawie dostępnych dowodów i opinii specjalistów.
Rekomendacje zagraniczne			
Kategoria dowodów			
NCCN 2. 2026 (USA)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	1 – w oparciu o dowody wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2A – w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2B – opierając się na dowodach niższego poziomu, NCCN zgadza się, że interwencja jest odpowiednia; 3 – opierając się na jakimkolwiek poziomie dowodów, NCCN nie zgadza się, że interwencja jest odpowiednia
Poziom dowodów (LoE, z ang. <i>Oxford Levels of Evidence</i>):			
AGO 2025 (Niemcy)	Nie przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	1a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań RCT; 1b – dowody z badań RCT (z wąskim przedziałem ufności); 1c – wszystko lub nic; 2a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań kohortowych; 2b – dowody z badań kohortowych (w tym z badań RCT niskiej jakości); 2c – dowody z badań (z ang. „outcomes” research); 3a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych; 3b – dowody z badań kliniczno-kontrolnych; 4 – dowody z serii przypadków (oraz badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych niskiej jakości); 5 – opinie ekspertów.
Stopnie rekomendacji w skali Oxford (GR):			

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy

Wytyczne	Konflikt interesów	Źródło finansowania	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
			• A – spójne badania na poziomie 1; 2 – spójne badania poziomu 2 lub 3 albo ekstrapolowane badania z poziomu 1; • C – badania 4 poziomu albo ekstrapolowane badania z poziomu 2 lub 3; • D – badania z poziomu 5 albo niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie. Stopnie rekomendacji w skali AGO: • ++ badanie lub interwencja terapeutyczna jest bardzo korzystna dla pacjentów, może być zalecana bez ograniczeń i powinna być wykonywana; • + badanie lub interwencja terapeutyczna ma ograniczone korzyści dla pacjentów i można je przeprowadzić; • +/- badanie lub interwencja terapeutyczna nie przyniosły korzyści dla pacjentów i mogą być wykonywane tylko w indywidualnych przypadkach. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy nie można podać ogólnego zalecenia; • - badanie lub interwencja terapeutyczna może być niekorzystna dla pacjentów i może nie zostać przeprowadzona; • -- badanie lub interwencja terapeutyczna niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie. Siła rekomendacji: • A- Dobre dowody wspierające zalecenie do stosowania; • B- Umiarkowane dowody wspierające zalecenie do stosowania; • C- Słabe dowody wspierające zalecenie; • D- Umiarkowane dowody wspierające zalecenie przeciw stosowaniu; • E- Dobre dowody wspierające zalecenie przeciw stosowaniu; Jakość dowodów: • I- Dowody pochodzące z ≥ 1 prawidłowo randomizowanego, kontrolowanego badania; • II- Dowody pochodzące z ≥ 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z badań kohortowych lub analitycznych badań kliniczno-kontrolnych (najlepiej z > 1 ośrodka); z wielokrotnych serii czasowych; lub z dramatycznych wyników niekontrolowanych eksperymentów; • III- Dowody pochodzące z opinii szanowanych autorytetów, opartych na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komitetów ekspertów.
SEOM-GEI-CAM-SOLTI 2025, SEOM-GEI-CAM-SOLTI 2025a	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	
NICE 2025	Nie przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	–
REAL 2024	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zamieszczono informacje o źródłach finansowania publikacji.	• Stwierdzenia te zostały następnie odpowiednio zrewidowane i podane dalszej dyskusji podczas dwudniowego, stacjonarnego spotkania grupy konsensusowej w Toronto (Ontario, Kanada) w czerwcu 2024 roku. Podczas tego spotkania przedstawiono dane i sfinalizowano brzmienie zaleceń. Po spotkaniu odbyła się druga runda anonimowego głosowania elektronicznego, podczas której uczestnicy ocenili

Wytyczne	Konflikt interesów	Źródło finansowania	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych																
			swoją zgodność z każdym ze stwierdzeń po zapoznaniu się z podsumowaniem dyskusji oraz odpowiednim piśmiennictwem. Następnie przeprowadzono trzecią i ostatnią rundę poprawek oraz anonimowego głosowania. Zalecenie uznawano za przyjęte, jeśli po z góry ustalonych trzech rundach głosowania zgodziło się z nim ponad 75% uczestników. - Następnie grupa konsensusowa określiła siłę każdego zalecenia zgodnie z systemem GRADE: - Silne zalecenie (z ang. <i>strong recommendation</i>) opiera się na dowodach pochodzących z randomizowanego badania z grupą kontrolną w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>) i jest uznawane za standard opieki. - Silne wskazanie do rozważenia (z ang. <i>strong consideration</i>) opiera się na danych dotyczących subpopulacji z randomizowanego badania z grupą kontrolną. - Umiarkowane zalecenie (z ang. <i>moderate recommendation</i>) opiera się na dowodach niższej jakości. - Opinia ekspertów (z ang. <i>expert opinion</i>) jest przedstawiana w sytuacjach, gdy wymagana jest decyzja kliniczna, ale dostępne dowody są ograniczone. - W ostatnim kroku podkomisja porównała aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) z zaleceniami konsensusu REAL.																
BHAAAS 2023	Zadeklarowano brak potencjalnego konfliktu interesów.	Zamieszczono informacje o źródłach finansowania publikacji.	Wytyczne zostały opracowane podczas tego okrągłego stołu przez wspomniane konsorcjum specjalistów z regionu Bośni i Hercegowiny (BiH) oraz tamtejszej diaspory. Wytyczne oparto na dowodach naukowych, a dla poszczególnych specjalności dokonano przeglądu najnowszego piśmiennictwa. Zastosowany system klasyfikacji (stopniowania zaleceń) przedstawiono w tabeli poniżej. Stwierdzenia, do których nie zastosowano systemu klasyfikacji, zostały uznane przez nasz panel ekspertów za standardową praktykę kliniczną. Przy formułowaniu zaleceń wzięto pod uwagę regionalny dostęp do opieki medycznej oraz opcji terapeutycznych. <table> <tr> <th>Stopień zalecenia / Opis</th><th>Korzyści vs Ryzyko i obciążenia</th><th>Jakość metodologiczna dowodów naukowych</th><th>Implikacje</th></tr> <tr> <td>1A / Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości</td><td>Korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem i obciążeniami, lub odwrotnie</td><td>RCT bez istotnych ograniczeń lub przytłaczające dowody z badań obserwacyjnych</td><td>Silne zalecenia, mogą mieć zastosowanie do większości pacjentów w większości okoliczności bez zastrzeżeń</td></tr> <tr> <td>1B / Silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości</td><td>Korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem i obciążeniami, lub odwrotnie</td><td>RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, wady metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych</td><td>Silne zalecenie, może mieć zastosowanie do większości pacjentów w większości okoliczności bez zastrzeżeń</td></tr> <tr> <td>1C / Silne zalecenie, dowody niskiej jakości</td><td>Korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem i obciążeniami, lub odwrotnie</td><td>Badania obserwacyjne lub serie przypadków</td><td>Silne zalecenie, ale może ulec zmianie, gdy dostępne staną się dowody wyższej jakości</td></tr> </table>	Stopień zalecenia / Opis	Korzyści vs Ryzyko i obciążenia	Jakość metodologiczna dowodów naukowych	Implikacje	1A / Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości	Korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem i obciążeniami, lub odwrotnie	RCT bez istotnych ograniczeń lub przytłaczające dowody z badań obserwacyjnych	Silne zalecenia, mogą mieć zastosowanie do większości pacjentów w większości okoliczności bez zastrzeżeń	1B / Silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości	Korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem i obciążeniami, lub odwrotnie	RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, wady metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych	Silne zalecenie, może mieć zastosowanie do większości pacjentów w większości okoliczności bez zastrzeżeń	1C / Silne zalecenie, dowody niskiej jakości	Korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem i obciążeniami, lub odwrotnie	Badania obserwacyjne lub serie przypadków	Silne zalecenie, ale może ulec zmianie, gdy dostępne staną się dowody wyższej jakości
Stopień zalecenia / Opis	Korzyści vs Ryzyko i obciążenia	Jakość metodologiczna dowodów naukowych	Implikacje																
1A / Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości	Korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem i obciążeniami, lub odwrotnie	RCT bez istotnych ograniczeń lub przytłaczające dowody z badań obserwacyjnych	Silne zalecenia, mogą mieć zastosowanie do większości pacjentów w większości okoliczności bez zastrzeżeń																
1B / Silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości	Korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem i obciążeniami, lub odwrotnie	RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, wady metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych	Silne zalecenie, może mieć zastosowanie do większości pacjentów w większości okoliczności bez zastrzeżeń																
1C / Silne zalecenie, dowody niskiej jakości	Korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem i obciążeniami, lub odwrotnie	Badania obserwacyjne lub serie przypadków	Silne zalecenie, ale może ulec zmianie, gdy dostępne staną się dowody wyższej jakości																

Wytyczne	Konflikt interesów	Źródło finansowania	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych			
				kiem i obciążeniami, lub odwrotnie		
			2A / Słabe zalecenie, dowody wysokiej jakości	Korzyści ściśle zrównoważone z ryzykiem i obciążeniami	RCT bez istotnych ograniczeń lub przytłaczające dowody z badań obserwacyjnych	Słabe zalecenie, najlepsze działanie może się różnić w zależności od okoliczności lub wartości uznawanych przez pacjentów czy społeczeństwo
			2B / Słabe zalecenie, dowody umiarkowanej jakości	Korzyści ściśle zrównoważone z ryzykiem i obciążeniami	RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, wady metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych	Słabe zalecenie, najlepsze działanie może się różnić w zależności od okoliczności lub wartości uznawanych przez pacjentów czy społeczeństwo
			2C / Słabe zalecenie, dowody niskiej jakości	Korzyści ściśle zrównoważone z ryzykiem i obciążeniami	Badania obserwacyjne lub serie przypadków	Bardzo słabe zalecenie, inne alternatywy mogą być równie racjonalne
Garutti 2023	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zamieszczono informacje o źródłach finansowania publikacji.	- Panel 10 ekspertów w dziedzinie raka piersi (BC) odbył 2 spotkania przygotowawcze, 2 rundy ankiet metodą Delficką oraz końcową konferencję ustalającą konsensus w okresie od czerwca 2022 r. do stycznia 2023 r. W skład panelu wchodził cieszący się krajową i międzynarodową renomą onkolog zajmujący się rakiem piersi, pracujący w wyspospecjalistycznych ośrodkach referencyjnych. Na spotkaniach przygotowawczych podjęto decyzje dotyczące ostatecznego zakresu i struktury projektu, metod oraz tematów, w tym istotnych pytań klinicznych, na które konsensus powinien odpowiedzieć. Zidentyfikowano czternaście pytań klinicznych w 3 obszarach zainteresowania: terapia neoadjuwantowa a pierwotne leczenie operacyjne, postępowanie po leczeniu neoadjuwantowym oraz leczenie adjuwantowe (uzupełniające). Dwaj eksperci dokonali przeglądu literatury, aby odpowiedzieć na zidentyfikowane pytania kliniczne i zaproponowali projekt stanowisk wraz z dowodami naukowymi popierającymi każde z nich. Jakość dowodów oceniono jako bardzo niską, niską, umiarkowaną i wysoką, zgodnie z systemem GRADE. Do wyszukiwania literatury wykorzystano bazę PubMed, przeszukano również spisy piśmiennictwa z włączonych artykułów w celu znalezienia dodatkowych interesujących pozycji. Artykuły obejmowały oryginalne prace badawcze, randomizowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne lub metaanalizy, wytyczne i dokumenty konsensusowe; pozycje w językach innych niż angielski zostały wykluczone. - Pierwszy projekt proponowanych stanowisk omówiono na drugim spotkaniu w październiku 2022 r., po czym wszystkim ekspertom przesłano do wypełnienia ankietę zawierającą wszystkie wypracowane stwierdzenia. Badanie metodą Delficką odbyło się online, anonimowo, a do zebrania opinii na temat zgody lub braku zgody z każdym stanowiskiem użyto skali Likerta (1 „całkowity brak zgody”; 2-3 „słaba zgoda”; 4-6 „umiarkowana zgoda”; oraz 7-9 „zgoda”). Mediana wyników posłużyła do klasyfikacji poziomu zgody ze stanowiskami, a do oceny zgody/braku zgody między panelistami wykorzystano przedział między 30. a 70. percentylem skorygowany o asymetrię. Po zapoznaniu się z wynikami pierwszej rundy, w których podkreślono ich odpowiedź, członkowie panelu zostali poproszeni o ponowne przeanalizowanie swoich wyborów w drugiej rundzie Delfickiej.			

Wytyczne	Konflikt interesów	Źródło finansowania	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
Gandhi 2022	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zamieszczono informacje o źródłach finansowania publikacji.	Ostateczne spotkanie konsensusowe odbyło się 20 stycznia 2023 r.. Jego celem było osiągnięcie ostatecznego konsensusu w sprawie stanowisk. Skalę Likerta zastąpiono skalą binarną (zgadzam się / nie zgadzam się); konsensus zdefiniowano jako osiągnięcie poziomu zgody wynoszącego $\geq 66,6\%$ (tj. dwóch trzecich) wśród wszystkich uczestników
			Komitet sterujący ds. wytycznych eksperckich został powołany na ostatnim spotkaniu <i>Canadian National NABC Consortium</i> w maju 2019 r. (Ontario, Kanada). W skład komitetu weszli eksperci akademicy i kliniczni zajmujący się leczeniem raka piersi w następujących specjalnościach: onkologia kliniczna, chirurgia onkologiczna, radioterapia onkologiczna, radiologia piersi i patomorfologia. Wszyscy eksperci z komitetu posiadali ponad 5-letnie doświadczenie w pracy w akademickich centrach onkologicznych, leczyli ponad 100 różnych pacjentek z rakiem piersi rocznie oraz wykazali się osiągnięciami naukowymi i badawczymi w obszarze neoadjuwantowego leczenia raka piersi (NABC) – poprzez recenzowane publikacje, granty/projekty badawcze, udział w badaniach klinicznych i/lub prezentacje na konferencjach naukowych. Zadbano również o reprezentację ekspertów z wielu kanadyjskich prowincji.
			- Systematyczny przegląd dowodów naukowych: przeprowadzono systematyczny przegląd literatury. Ponieważ zasady postępowania w leczeniu neoadjuwantowym miejscowo zaawansowanego raka piersi oraz ogólne zasady leczenia wczesnego raka piersi są dobrze ugruntowane, przegląd miał na celu: aktualizację ustalonych zasad opieki w NABC; wskazanie obszarów z nowymi dowodami, które w szczególności zyskałyby na wypracowaniu konsensusu w celu poprawy praktyki klinicznej. Główny obszar zainteresowania zdefiniowano jako kompleksowe leczenie raka piersi z zastosowaniem terapii neoadjuwantowej, ze szczególnym uwzględnieniem oceny wielodyscyplinarnej, diagnostyki, monitorowania, leczenia systemowego oraz miejscowego. Aby utrzymać realizm i odpowiedni zakres projektu, przeszukano tylko jedną bazę danych (PubMed) z następującymi parametrami: inwazyjny rak piersi, leczenie neoadjuwantowe, ograniczenie do badań fazy 3 lub 4, metaanaliz, przeglądów systematycznych lub wytycznych opublikowanych w języku angielskim. Wyszukiwanie ograniczono do ostatnich 5 lat (od października 2015 r. do października 2020 r. włącznie), a następnie powtórzono je dla okresu od listopada 2020 r. do maja 2021 r., przed przygotowaniem publikacji, aby upewnić się, że nie pojawiły się nowe, istotne dowody. Dodatkowo, w kilku terminach (grudzień 2020 r., lipiec 2021 r., październik 2021 r. i grudzień 2021 r.), przeprowadzono ukierunkowane wyszukiwanie „szarej literatury” online. Miało to na celu wychwycenie zaktualizowanych danych prezentowanych na czterech kluczowych kongresach onkologicznych (SABCS 2020 i 2021, ASCO 2021, ESMO 2021) oraz nowo opublikowanych wytycznych. - Panel uznał za kluczowe uwzględnienie najnowszych dowodów w formie kilku wybranych, dodatkowych zaleceń. Z góry (a priori) ustalono, że jeśli nowe dowody nie zmieniają trafności lub dokładności istniejących zaleceń ani nie wpływają drastycznie na zakres wytycznych, te nieliczne dodatki nie będą przesyłane do ponownego głosowania, aby zapobiec opóźnieniom w publikacji.

Wytyczne	Konflikt interesów	Źródło finansowania	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
			- Oświadczenia konsensusowe i proces osiągania konsensusu: Komitet sterujący opracował zalecenia podlegające konsensusowi na podstawie przeglądu dowodów oraz dyskusji nad zasadami opieki w NABC ustalonymi od czasu poprzedniego konsensusu z 2015 r. Dyskusje prowadzono zdalnie (telefonicznie) oraz mailowo. Propozycje zostały poddane ocenie przez 5 dodatkowych ekspertów klinicznych (chirurgów, radioterapeutów i onkologów klinicznych), wyłonionych na podstawie ich wcześniejszego zaangażowania w Konsorcjum NABC. Zastosowano zmodyfikowaną metodę Delficką, uznawaną za bardzo rzetelną metodologię wypracowywania konsensusu w ochronie zdrowia. Ten anonimowy, oparty na ankietach model ma przewagę nad tradycyjnymi grupami eksperckimi, które opierają się wyłącznie na opiniach wybranych osób i mogą być bardziej obciążone błędem systematycznym (<i>bias</i>). Ponieważ ostateczne rekomendacje nie opierały się wyłącznie na sile samych dowodów naukowych, zrezygnowano z formalnego umieszczania klasyfikacji jakości dowodów w tabeli wytycznych. Co więcej, dodatkowe punkty dopisane przez panel oznaczono jako „warunkowe” (<i>conditional</i>), co odzwierciedla fakt, że nie przeszły one pełnej ścieżki głosowania. - Zaangażowanie dodatkowych interesariuszy: ostateczne wytyczne zostały zweryfikowane przez farmaceutę, reprezentanta pacjentek z rakiem piersi oraz pielęgniarkę-koordynatora (<i>nurse navigator</i>) ds. leczenia neoadjuwantowego. Wszyscy byli pracownikami Sunnybrook Health Sciences Centre. Poproszono ich o opinię na temat głównych założeń wytycznych, zgodności z zaleceniami oraz możliwości ich praktycznego wdrożenia.
ASCO 2021, ASCO 2020	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	Jakość dowodów: - Wysoka- Jesteśmy bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu. - Umiarkowana- Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: Prawdopodobny efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różne. - Niska- Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu. - Bardzo niska- Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: Prawdopodobnie prawdziwy efekt będzie znacząco różny od oszacowanego efektu. Siła zalecenia: - Silne- W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad jej niepożądanymi skutkami. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej pożądanymi skutkami. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.
Konsensus HERe2cure 2020	Zadeklarowano brak potencjalnego konfliktu interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	- Projekt HERe2Cure, w który zaangażowana była grupa ekspertów zajmujących się rakiem piersi oraz członków wielodyscyplinarnych zespołów konsyliarnych z placówek ochrony zdrowia w Bośni i Hercegowinie, został zainicjowany w celu określenia optymalnego podejścia do diagnostyki i leczenia HER2-dodatniego raka piersi. - Po przeprowadzeniu odrębnych, wielodyscyplinarnych spotkań we wszystkich ośrodkach onkologicznych w Bośni i Hercegowinie zorgani-

Wytyczne	Konflikt interesów	Źródło finansowania	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
			zowano końcowe spotkanie. Jego celem było ujednolicenie ostatecznych wniosków wypracowanych podczas wcześniejszych, lokalnych obrad. Wytyczne zostały przyjęte w drodze konsensusu w oparciu o prezentacje i sugestie ekspertów. Były one najpierw przedmiotem dyskusji panelowej, a następnie zostały uzgodnione drogą elektroniczną przez wszystkich wymienionych autorów. Wnioski z panelu stanowią oficjalny konsensus ekspertów w dziedzinie diagnostyki i leczenia raka piersi w Bośni i Hercegowinie.

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy

10.3 Informacje dotyczące pozostałych ocen AOTMiT dla produktów leczniczych Phesgo® i Perjeta® w terapii wczesnego raka piersi HER2-dodatniego

Produkt leczniczy Phesgo® w leczeniu wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi (neoadjuwant) oraz przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego HER2-dodatniego raka piersi został już trzykrotnie poddany ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji – w 2021 roku (AOTMiT BIP ZLC 142/2021), w 2023 roku (AOTMiT BIP ZLC 68/2023) oraz w 2025 r. (AOTMiT BIP ZLC 81/2025). Stanowiska i rekomendacje zamieszczone w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Przegląd rekomendacji AOTMiT dla produktu leczniczego Phesgo® w terapii wczesnego raka piersi HER2-dodatniego.

Rodzaj dokumentu	Data wydania stanowiska/rekomendacji (źródło)	Kierunek stanowiska/rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
Zlecenie MZ nr 81/2025 (AOTMiT BIP ZLC 81/2025)			
Stanowisko Rady Przejrzystości	5 sierpnia 2025 r. (SRP 106/2025)	Pozytywne	- Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Phesgo (pertuzumab/trastuzumab), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, fiol. 10ml, GTIN 07613326036191, Phesgo (pertuzumab/trastuzumab), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, fiol. 10 ml, GTIN 07613326036023, w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. - Główne argumenty decyzji: potwierdzony dowodami naukowymi profil bezpieczeństwa i skuteczność na poziomie dostępnych alternatywnych metod leczenia z zastosowaniem tej samej kombinacji substancji czynnych. Dogodna forma podania leku pozwalająca na podanie w warunkach ambulatoryjnych a nie jak dotychczas szpitalnych. Pozytywne rekomendacje kliniczne. Oszczędności dla płatnika publicznego wynikające z obniżenia kosztu leku jak i zmniejszenia innych kosztów dodatkowych jak np. kosztu podania leku. Technologia refundowana w przeważającej liczbie krajów członkowskich Unii Europejskiej.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT	7 sierpnia 2025 r. (RP 113/2025)	Pozytywna	- Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab/trastuzumab) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej. - Ocena dotyczy leku Phesgo (pertuzumab/trastuzumab, PERT/TRAS SC) w programie lekowym (PL) B.9.FM. Populację docelową stanowią dorośli pacjenci chorzy na wczesnego (leczenie neoadjuwantowe) lub zaawansowanego (tj. uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego), niewykazującego ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2. (HER2+) raka piersi, którzy spełniają kryteria włączenia do PL. Aktualnie w tych wskazaniach dostępna jest m.in. terapia skojarzona pertuzumabu (forma dożylna; PERT IV) i trastuzumabu (forma dożylna TRAS IV lub podskórna TRAS SC). Według najnowszych zagranicznych wytycznych postępowania klinicznego we wnioskowanej grupie

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy

Rodzaj dokumentu	Data wydania stanowiska/rekomendacji (źródło)	Kierunek stanowiska/rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
			pacjentów zaleca się terapię PERT i TRAS. W jednym dokumencie wytycznych wskazuje się na możliwość stosowania obu form podania tj. podskórnej (SC) i dożylna (IV), a w pozostałych nie został on sprecyzowany. - Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się w głównej mierze na dwóch badaniach randomizowanych III fazy (FeDeriCa i PHranceSCa), w których porównywano PERT/TRAS SC z PERT IV + TRAS IV w populacji pacjentów z wczesnym HER2+ rakiem piersi. Podsumowując, wyniki wskazują na porównywalne parametry farmakokinetyczne obu interwencji. W badaniu FeDeriCa wykazano, że leczenie PERT/TRAS SC jest nie gorsze niż leczenie PERT IV+TRAS IV, a ponadto dla najdłuższego okresu obserwacji (51 mies.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez wznowy inwazyjnej (iDFS). Badanie PHranceSCa wskazuje, że preferowaną przez pacjentów formą podania leków jest forma podskórna (85% vs. 13,8%), a w zakresie jakości życia mierzonej kwestionariuszem TASQ raportowano różnice na korzyść Phesgo dla większości domen (w tym wpływ na funkcjonowanie psychiczne i wpływ na aktywności życia codziennego), w przypadku kwestionariuszy wykorzystanych do pomiaru jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) wyniki były porównywalne dla obu interwencji. Analiza wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa badanych terapii. Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych, porównujących skuteczność i bezpieczeństwo PERT/TRAS SC z PERT IV + TRAS IV w populacji pacjentów z zaawansowanym HER2+ rakiem piersi. - Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej w wariancie z RSS stosowanie leku Phesgo jest tańsze od stosowania schematu PERT i TRAS w formie osobnych preparatów. Główna niepewność oszacowań wynika z ograniczeń analizy klinicznej. - Wydatki płatnika publicznego, według wnioskodawcy, w ciągu pierwszych czterech lat refundacji zmniejszą się w wariancie z RSS o [...]. Podstawowa niepewność wyników związana jest z przyjętymi założeniami dotyczącymi kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków, a tym samym wielkości populacji docelowej. Większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych (3/5) wydanych przez zagraniczne agencje HTA była pozytywna lub pozytywna warunkowo. Wskazywano w nich na porównywalną skuteczność ocenianych technologii, a warunki dotyczyły obniżenia ceny leku. Ponadto zidentyfikowano dwie negatywne rekomendacje, w których uzasadnieniem była zbyt wysoka cena i niski (jednak tożsamy jak w przypadku skojarzenia (PERT +TRAS)) stosunek skuteczności do bezpieczeństwa. Podsumowując, przeprowadzona analiza wykazała porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo terapii Phesgo i schematem PERT IV i TRAS IV, a także potencjalne obniżenie kosztów leczenia wnioskowanej populacji dla płatnika publicznego. Podskórne podawanie leków względem dożylnych postaci niewątpliwie jest wygodniejszą formą, zarówno z perspektywy pacjenta jak i świadczeniodawcy prowadzącego leczenie. Mając powyższe na uwadze dodanie do PL wnioskowanego leku można uznać za opcję terapeutyczną, która da możliwość lepszego dopasowania leczenia do indywidualnych potrzeb pacjenta. Należy jednak podkreślić istotne ograniczenia związane z niepewnością wyników analiz przedłożonych przez wnioskodawcę w szczególności w zakresie analizy klinicznej (ekstrapolacja wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa na populację z zaawansowanym HER2+ rakiem piersi) oraz niepewność co do udziałów w rynku wnioskowanej technologii. W związku z

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi
z wysokim ryzykiem wznowy

Rodzaj dokumentu	Data wydania stanowiska/rekomendacji (źródło)	Kierunek stanowiska/rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
			powyższym, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie wnioskowanej technologii jest zasadne.
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. - Główne argumenty decyzji: - 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. - Uwaga Rady: 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 podskórnych (PERT/TRAS SC) z terapią pertuzumabem i trastuzumabem do wlewów dożylnych stosowanych z osobnych preparatów (PERT IV+TRAS IV). Badanie obejmowało okres leczenia neoadjuwantowego oraz następujący po nim okres leczenia chirurgicznego i 14 cykli terapii adjuwantowej anty-HER2. Leczenie PERT/TRAS S.C. jest nie gorsze niż leczenie PERT IV+TRAS IV. Nie wykazano różnic w zakresie częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym oraz częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantowe. Badania farmakokinetyczne wykazały, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu po podaniu podskórnym były nie mniejsze, niż w przypadku podania dożylnego. - Wyniki badania PHranceSCa (brak informacji o hipotezie badawczej) w odniesieniu do oceny wpływu leczenia na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL), wskazują, że notowane średnie zmiany były minimalne i porównywalne pomiędzy porównywanymi interwencjami. - 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

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi
z wysokim ryzykiem wznowy

Rodzaj dokumentu	Data wydania stanowiska/rekomendacji (źródło)	Kierunek stanowiska/rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
			terapią realizowaną pertuzumabem podawanym dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym podskórnie). • 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 obciążone 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 obciążona 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. • <u>Główne argumenty decyzji:</u> Wyniki badań <i>FeDeriCa</i> i <i>PHranceSCa</i> wskazują na podobną skuteczność kliniczną i porównywalne bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu/pertuzumabu do podań 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 podskórną. 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

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi
z wysokim ryzykiem wznowy

Rodzaj dokumentu	Data wydania stanowiska/rekomendacji (źródło)	Kierunek stanowiska/rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
			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 [PHranceSCa] 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. • 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

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi
z wysokim ryzykiem wznowu

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 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® porównano, 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 neoadjuwantowym, jak i w terapii zaawansowanego raka piersi.

Powyższa argumentacja znalazła odzwierciedlenie w najnowszych ocenach AOTMiT przeprowadzonych w sierpniu 2025 roku. Rada Przejrzystości w swoim Stanowisku nr 106/2025 z dnia 5 sierpnia 2025 r. (SRP 106/2025) uznała za zasadne objęcie produktu leczniczego Phesgo® refundacją w ramach programu lekowego B.9.FM („Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”), wskazując na jego bezpłatne wydawanie pacjentkom w obrębie istniejącej grupy limitowej. Rada zaakceptowała także przedstawioną propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), nie zgłaszając do niego żadnych uwag. Również Prezes AOTMiT, w Rekomendacji nr 113/2025 z dnia 7 sierpnia 2025 r. (RP 113/2025) wydał jednoznacznie pozytywną rekomendację dla refundacji leku Phesgo® z bezpłatnym poziomem odpłatności. W nowym uzasadnieniu Prezes Agencji odniósł się do kwestii korzyści dla pacjentek (wcześniej określanych jako

dobrostan i komfort), wprost wskazując, że odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii podskórnej względem wlewów dożylnych w zakresie poprawy jakości życia (na podstawie kwestionariusza TASQ1). Ponadto w ocenie ekonomicznej wskazano, że uwzględnienie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) doprowadzi do faktycznego zmniejszenia wydatków płatnika publicznego na tę terapię, co ostatecznie neutralizuje wcześniejsze obawy budżetowe.

Produkt leczniczy Perjeta® został poddany ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w 2017 roku (AOTMiT BIP ZLC 89/2017) w leczeniu przedoperacyjnym HER2-dodatniego raka piersi (neoadjuwant).

Tabela 23. Przegląd rekomendacji AOTMiT dla produktu leczniczego Perjeta stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem w terapii wczesnego raka piersi HER2-dodatniego.

Rodzaj dokumentu	Data wydania stanowiska/rekomendacji (źródło)	Kierunek stanowiska/rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
Zlecenie MZ nr 89/2017 (AOTMiT BIP ZLC 89/2017)			
Stanowisko Rady Przejrzystości	18 września 2017 r. (SRP 90/2017)	Negatywne	- Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiolka a 14 ml, kod EAN: 5902768001006, w ramach programu lekowego: „Przedoperacyjne leczenie raka piersi Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C50)”. - Wnioskowana technologia dotyczy bardzo istotnego społecznego problemu zdrowotnego: według danych epidemiologicznych rak piersi jest pierwszym pod względem zachorowalności oraz drugim pod względem umieralności nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet w Polsce. Proponowany schemat leczenia, w stosunku do dotychczasowych, poszerza zakres stosowanej terapii przedoperacyjnej o pertuzumab wzmacniający działanie trastuzumabu. W badaniach klinicznych z randomizacją nie stwierdzono, w sposób nie budzący wątpliwości, przewagi proponowanej terapii w istotnych klinicznie punktach końcowych. Całkowita odpowiedź kliniczna i odpowiedź kliniczna ogółem nie wskazywała na istotne różnice między pacjentkami stosującymi pertuzumab, a chorymi go nieotrzymującymi. Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic w okresie przeżycia wolnego bez progresji, przeżycia bez wznowy oraz w medianie czasu do uzyskania odpowiedzi klinicznej. Istotne statystycznie korzyści w leczeniu neoadjuwantowym były obserwowane jedynie w parametrze częstszego uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej w piersi (pCR), ale wynik ten pojedynczo nie pozwala uznać analizowanej terapii za istotnie lepszą od dotychczasowych schematów leczenia. Należy zatem z oceną wyższej skuteczności klinicznej wstrzymać się do czasu opublikowania bardziej jednoznacznych wyników badań. - W analizie bezpieczeństwa nie zaobserwowano istotnych różnic w stosunku do dotychczasowych schematów leczenia, ale za niepokojącą należy uznać informację o nieznacznie większej liczbie zgonów w grupie z pertuzumabem, z których nie wszystkie można było wyjaśnić wyłącznie progresją nowotworu. - Rekomendacje wielu towarzystw naukowych zalecały stosowanie skojarzenia leków trastuzumab i pertuzumab w terapii przedoperacyjnej, jednak w części były one sformułowane przed

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy

Rodzaj dokumentu	Data wydania stanowiska/rekomendacji (źródło)	Kierunek stanowiska/rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
			publikacją wyników randomizowanego badania Neosphere, które nie potwierdziło, w sposób nie budzący wątpliwości, powyższych zaleceń. Wśród rekomendacji refundacyjnych przeważają rekomendacje negatywne. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują na efektywność kosztową proponowanego schematu terapii, ale należy je traktować z ostrożnością, ponieważ obliczenia oparte są na wartościach wskaźnika pCR i estymowane na inne klinicznie istotne parametry. Prognozowane znaczne obciążenie płatnika publicznego, przy niepewnych wynikach badań wskazujących na korzyści kliniczne, są dodatkową racją za oceną negatywną przy obecnym stanie wiedzy. Do rozważenia pozostaje natomiast zaproponowanie modelu refundacji pertuzumabu w leczeniu przedoperacyjnego raka piersi w przypadkach oporności na trastuzumab.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT	18 września 2017 r. (RP 55/2017)	Negatywne	- Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem w przedoperacyjnym leczeniu raka piersi. - W ramach analizy klinicznej jako podstawowe badanie, wnioskodawca przedstawił niezaślepienie badanie II fazy. Wykazano w nim, że pacjentki stosujące wnioskowaną technologię w porównaniu ze schematem trastuzumab+docetaksel istotnie statystycznie częściej uzyskiwały odpowiedź patologiczną (pCR- ang. <i>complete Pathological Response</i>). Był to główny punkt końcowy w badaniu. Nie badano natomiast istotniejszego pod względem klinicznym przeżycia całkowitego oraz nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla przeżycia wolnego zdarzeń czy też przeżycia bez wznowy. - Istnieją dowody, które wskazują na to, że u pacjentów, którzy osiągnęli pCR poprawiło się przeżycie. Wartość progностyczna pCR jest największa w agresywnych postaciach guza (np. z HER2-dodatnie). Jednakże zgodnie z metaanalizą Cortazar 2014, nie była możliwa do ustalenia wielkość korzyści wynikającej z uzyskania pCR, która przełożyłaby się ostatecznie na poprawę czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS) czy też przeżycia całkowitego (OS). Odnalazło to potwierdzenie we wnioskach przytoczonych przez autorów metaanalizy <i>Broglia 2016</i> (aktualizacja metaanalizy Cortazar 2014), że siła związku pCR z przeżyciem może być zróżnicowana w zależności od ocenianej terapii, co powinno być uwzględniane w projektowaniu badań klinicznych oceniających terapie neoadjuwantowe. - W analizie związku pCR z wynikiem klinicznym indywidualnej chorej na raka piersi (<i>patient-level analysis</i>), w publikacji <i>Cortazar 2014</i> uzyskano wyniki świadczące o istotnym związku uzyskania pCR z wynikiem klinicznym. Jednakże autorzy, dodatkowo wskazują, że na podstawie wyników analizy typu <i>trial-level</i>, nie można uznać pCR jako zwalidowanego surogatu poprawy EFS i OS. Ponadto związek pCR z wynikiem klinicznym jak EFS i OS powinien być udowodniony zarówno na poziomie indywidualnego pacjenta, jak i w całej populacji chorych na poziomie badania, czego w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono. - W ramach analizy ekonomicznej przedstawiono oszacowania, z których wynika, że wnioskowana technologia jest kosztowo efektywna (zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka jak i nie). Jednakże wyniki te uzyskano w oparciu o skuteczność wnioskowanej terapii w ramach surogatowego punktu końcowego, za jaki należy uznać pCR. Dlatego też wyniki analizy ekonomicznej charakteryzują się niepewnością i należy je traktować z ostrożnością.

Rodzaj dokumentu	Data wydania stanowiska/rekomendacji (źródło)	Kierunek stanowiska/rekomendacji	Szczegółowe warunki / uzasadnienie rekomendacji
			- Większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych (5 z 7) negatywnie odnosiła się do finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii zwracając głównie uwagę na fakt, iż dostępne dane kliniczne uznano za niewystarczające dla oceny korzyści klinicznej pertuzumabu: <i>Haute Autorité de Santé 2016, National Centre for Pharmacoeconomics 2016, Scottish Medicines Consortium 2016, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2015, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015.</i> - Dlatego też, biorąc pod uwagę powyższe argumenty, należy uznać, że wnioskodawca nie przedstawił wystarczających danych, pozwalających jednoznacznie wskazać wpływ na przeżycie pacjentów stosujących terapię z udziałem pertuzumabu. Jednakże mając na uwadze dobro pacjenta i możliwe korzyści wynikające ze stosowania wnioskowanej terapii, należy rozważyć jej finansowanie w momencie, gdy przedstawione zostaną badania dowodzące skuteczności pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem w przedoperacyjnym leczeniu raka piersi w zakresie przeżycia.

W swoim Stanowisku nr 90/2017 z dnia 18 września 2017 roku (*SRP 90/2017*) Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją leku Perjeta® w ramach programu lekowego dotyczącego przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) leczenia raka piersi w skojarzeniu z trastuzumabem. Swoją negatywną ocenę Rada uargumentowała przede wszystkim brakiem jednoznacznych dowodów z badań klinicznych na przewagę proponowanej terapii w kluczowych punktach końcowych. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w całkowitej odpowiedzi klinicznej, przeżyciu wolnym od progresji, przeżyciu bez wznowy ani w czasie do uzyskania odpowiedzi klinicznej w porównaniu z pacjentkami nieotrzymującymi pertuzumabu. Jedyną zauważalną korzyścią było częstsze uzyskiwanie całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR), jednak uznano, że ten pojedynczy parametr jest niewystarczający do udowodnienia wyższości wnioskowanej terapii nad dotychczasowymi standardami. Kolejnym powodem do obaw były kwestie bezpieczeństwa – w grupie otrzymującej pertuzumab odnotowano nieco wyższą liczbę zgonów, których nie można było jednoznacznie wytłumaczyć wyłącznie postępem choroby nowotworowej. Zwrócono również uwagę na fakt, że zagraniczne instytucje w większości wydawały negatywne rekomendacje refundacyjne dla tego wskazania, a pozytywne wytyczne towarzystw naukowych często opierały się na stanie wiedzy sprzed publikacji wyników badania *Neosphere*. Z perspektywy farmakoekonomicznej, choć analiza wskazywała na efektywność kosztową schematu, Rada zaleciła ostrożność, ponieważ oparto ją na niepewnych estymacjach wskaźnika pCR na inne parametry kliniczne. Ostatecznie, prognozowane wysokie koszty dla płatnika publicznego w zestawieniu z niepewnymi korzyściami klinicznymi przesądziły o negatywnej opinii. Rada zasugerowała jedynie, by w przyszłości rozważyć model refundacji pertuzumabu wyłącznie u pacjentek opornych na leczenie trastuzumabem. W ślad za powyższą opinią Rady Przejrzystości, w swojej Rekomendacji nr 55/2017 z tego samego dnia (18 września 2017 r.) Prezes

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi
z wysokim ryzykiem wznowy

AOTMiT również nie rekomendował objęcia refundacją terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem w przedoperacyjnym leczeniu raka piersi.

Prezes Agencji podzielił kluczowe obawy Rady (*RP 55/2017*), wskazując, że przedstawione dowody kliniczne opierają się na niezaślepienym badaniu II fazy, które udowodniło jedynie wyższą skuteczność nowej terapii w zakresie surogatowego punktu końcowego – całkowitej odpowiedzi patologicznej. Choć terapia zwiększała szanse na uzyskanie pCR, zabrakło dowodów na to, że korzyść ta jednoznacznie przekłada się na najważniejsze z perspektywy klinicznej parametry: przeżycie całkowite czy przeżycie wolne od zdarzeń. Prezes powołał się przy tym na metaanalizy, które wykazały, że na poziomie populacji badawczych pCR nie jest wystarczająco zwalidowanym predyktorem długoterminowego wydłużenia życia. Konsekwencją niepewności co do rzeczywistych korzyści klinicznych było podważenie pełnej wiarygodności modelu farmakoekonomicznego. Mimo że z analiz ekonomicznych wynikała efektywność kosztowa proponowanego schematu, wyniki te oparto na estymacjach wynikających z pCR, co nakazywało traktować je z dużą ostrożnością. Decyzję o odmowie refundacji ugruntował także kontekst międzynarodowy – Prezes AOTMiT odnotował, że większość zagranicznych agencji HTA (5 z 7, m.in. we Francji, Niemczech, Szkocji i Kanadzie) również wydała w tym wskazaniu decyzje negatywne ze względu na niewystarczające dowody. Podsumowując, Prezes AOTMiT uznał, że na ówczesny moment brakowało dowodów uzasadniających finansowanie terapii ze środków publicznych. Zaznaczył jednak, że mając na uwadze dobro pacjentek, finansowanie terapii należy ponownie rozważyć w przyszłości, gdy tylko wnioskodawca przedstawi badania udowadniające skuteczność pertuzumabu w przedoperacyjnym raku piersi bezpośrednio w odniesieniu do wskaźników przeżycia.

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

Tabela 24. 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 17/03/2026.

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
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
Substancja czynna: <i>trastuzumabum + pertuzumabum</i>										
Phesgo, roztwór do wstrzykiwań, 600 + 1200 mg	1 fiol. 15 ml	07613326036023	1147.0, Pertuzumab	27600,00	29808,00	31596,48	31596,48	B.9.FM.	bezpłatny	0
Phesgo, roztwór do wstrzykiwań, 600 + 600 mg	1 fiol. 10 ml	07613326036191	1147.0, Pertuzumab	18400,00	19872,00	21064,32	15798,24	B.9.FM.	bezpłatny	0

Tabela 25. 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 17/03/2026.

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

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto [zł]	Urządowa 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]
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.	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.	bezpłatny	0
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	2531,70	2734,24	2898,29	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.

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy

10.5 Opis komparatora

10.5.1 Leczenie trastuzumabem – charakterystyka leku

Poniżej przedstawiono informacje w oparciu o aktualne charakterystyki oryginalnych produktów leczniczych zawierających trastuzumab do wlewów dożylnych (Herceptin IV; *ChPL Herceptin*) oraz trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych (Herceptin SC; *ChPL Herceptin*).

Tabela 26. Opis komparatora – leczenie trastuzumabem.

	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
Podmioty odpowiedzialne, posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu†	• Roche Registration GmbH (Herceptin) • 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) • CuraTeQ Biologics s.r.o. (Dazublys) • Sandoz GmbH (Herwenda) • Prestige Biopharma Belgium BVBA (Tuznue)	Roche Registration GmbH
Preparat, na podstawie którego scharakteryzowano lek	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
Kod ATC	L01FD01	L01FD01
Mechanizm działania	Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się wybiórczo z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER2). Nadekspresja HER2 występuje w	

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
Wskazania do stosowania	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. <u>Rak piersi</u> <u>Rak piersi z przerzutami</u> 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 chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Uprzednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i taksany, 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.	wchłaniania 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. <u>Rak piersi</u> <u>Rak piersi z przerzutami</u> Herceptin jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami: • w monoterapii w leczeniu tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Uprzednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i taksany, 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.

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
	• 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. <u>Wczesne stadium raka piersi</u> 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 za-palnym) raku piersi lub w przypadku guza >2 cm średnicy. 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 rozsia-nej. 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 zwalido-wane metody oceny.	• w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu tych pacjentów, którzy nie otrzy-mywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. • w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu pacjentek po menopau-zie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonal-nych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem. <u>Wczesne stadium raka piersi</u> Produkt Herceptin jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z HER2-do-datnim rakiem piersi we wczesnym stadium: • po operacji, chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) oraz ra-dioterapii (jeżeli jest stosowana). • po chemioterapii adjuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w sko-jarzeniu z paklitakselem lub docetakselem. • w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i kar-boplatyny. • w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią i następnie w terapii adju-wantowej opartej o Herceptin w miejscowo zaawansowanym (w tym za-palnym) raku piersi lub w przypadku guza >2 cm średnicy. Produkt Herceptin powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzu-towym lub wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono, za pomocą odpo-wiednio walidowanych testów, w komórkach guza, albo nadekspresję recep-tora HER2 albo amplifikację genu HER2.

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
Kompetencje niezbędne do zastosowania leku	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 i odwrotnie, w co 3-tygodniowym schemacie dawkowania (q3w), była oceniana w badaniu MO22982. W celu zapobiegnięcia 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 derukstekan).	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 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 zapobiegnięcia 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 derukstekan).
Dawkowanie i sposób podawania	<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 docetaksem</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	<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

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
	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 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 paklitaksellem po chemioterapii z użyciem doksorubicyny i cyklofosfamidu. <u>Rak żołądka 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 dawce nasycającej. <u>Rak piersi i rak żołądka</u> <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 serca (CHF ang. <i>congestive heart failure</i>), zdecydowanie zaleca się przerwanie stosowania produktu Herceptin, chyba że korzyści dla danego pacjenta przeważają	neutropenii. W celu uzyskania informacji dotyczącej redukcji dawek lub opóźnienia podawania paklitakselu, docetakselu lub inhibitora aromatazy, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). W przypadku zmniejszenia wartości 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 najszybsze 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. <u>Sposób podawania</u> 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, bolesna lub stwardniała. Jeżeli podczas terapii produktem Herceptin stosowane są inne leki podawane podskórnie, należy wstrzykiwać je w innym miejscu. Pacjentów należy obserwować, przez 30 minut po pierwszym wstrzyknięciu leku oraz przez 15 minut po kolejnych wstrzyknięciach pod kątem objawów reakcji związanych z podaniem leku.

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
Przeciwwskazania	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 rozpoczęcia 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. Jeżeli początkowa dawka nasycająca była dobrze tolerowana, dawki kolejne mogą być podawane w 30-minutowym wlewie. • Nadwrażliwość na trastuzumab, białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą.	• Nadwrażliwość na trastuzumab, białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

	Trastuzumab do wlewów IV	Trastuzumab do wstrzyknięć SC
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	• Ciężka duszność spoczynkowa z powodu powikłań związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową lub wymagająca tlenoterapii. 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.	• Ciężka duszność spoczynkowa z powodu powikłań związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową lub wymagająca tlenoterapii. 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 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 17.03.2026 r.

10.5.2 Obecny sposób finansowania komparatora

Wszystkie produkty lecznicze stosowane w ramach terapii 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 17/03/2026*) lub w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.86.a do aktualnego wykazu leków refundowanych; *MZ 17/03/2026*).

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

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

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

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

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

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

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy

10.7 Wkład autorów w opracowanie analizy

Autor	Udział w opracowaniu analizy
[REDAKTED]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKTED]	opis problemu decyzyjnego (definicja problemu zdrowotnego, jego wpływu na jakość życia, obciążenia społecznego i ekonomicznego, epidemiologii, leczenia); definicja populacji docelowej, dobór komparatorów; definicja punktów końcowych; zakres analiz; opracowanie załączników do analiz
[REDAKTED]	opis problemu zdrowotnego (leczenie – wytyczne kliniczne); definicja populacji docelowej, opis ocenianej interwencji; opis rekomendacji agencji HTA; dobór komparatorów; definicja punktów końcowych; opracowanie załączników do analiz, piśmiennictwa, wykazu skrótów i streszczenia
[REDAKTED]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTED]	bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, kontakt ze Zleceniodawcą analizy

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z wysokim ryzykiem wznowy

Spis Tabel

Tabela 1. Czynniki większego ryzyka zachorowania na raka piersi (Krzakowski 2025).....	21
Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (edycja 8. TNM z 2017 r.) (Krzakowski 2025).....	22
Tabela 3. Jednostki chorobowe oraz kody ICD-O przypisane kategorii zmian „naciekający rak piersi” w uproszczonej klasyfikacji nowotworów piersi WHO z 2019 r. (PTOK 2020).....	23
Tabela 4. Ocena stopnia złośliwości histologicznej raka piersi według klasyfikacji <i>Nottingham Histologic Grade</i> (PTOK 2020).....	24
Tabela 5. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie surogatów immunohistochemicznych (PTOK 2020).....	25
Tabela 6. Zasady oceny ekspresji HER2 w badaniach IHC (Marszałek 2024).....	26
Tabela 7. Zasady oceny HER2 w badaniach ISH z zastosowaniem sondy podwójnej (Marszałek 2024).....	26
Tabela 8. Standard oceny HER2 z wykorzystaniem badań IHC oraz ISH wg konsensusu polskich Konsultantów Krajowych (Marszałek 2024).....	27
Tabela 9. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi, z uwzględnieniem innych czynników prognostycznych – ocena przed leczeniem (AJCC 2017, za: NCCN 4.2025 PL).....	28
Tabela 10. Najważniejsze czynniki rokownicze w raku piersi (PTOK 2020).....	30
Tabela 11. Ocena odpowiedzi na leczenie systemowe w raku piersi według Pinder (Pinder 2007, za: Jassem 2018).....	40
Tabela 12. Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia adjuwantowego chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi.....	47
Tabela 13. Leki stosowane obecnie w ramach skojarzonej terapii pertuzumabem i trastuzumabem - podstawowe informacje z charakterystyki produktu leczniczego Phesgo (ChPL Phesgo).....	74
Tabela 14. Leki stosowane obecnie w ramach skojarzonej terapii pertuzumabem i trastuzumabem - podstawowe informacje z charakterystyki produktów leczniczych Perjeta® (ChPL Perjeta) oraz produktów zawierających trastuzumab iv lub sc.....	78
Tabela 15. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) oraz Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy.....	91
Tabela 16. Przegląd rekomendacji AOTMiT dla pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi HER2-dodatniego.....	94
Tabela 17. Przegląd rekomendacji zagranicznych agencji HTA dla pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi HER2-dodatniego.....	97
Tabela 18. Kryteria PICOS zastosowane w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych.....	116
Tabela 19. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (RSK 2025a).....	122

Tabela 20. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów piersi (RSK 2025b).....	122
Tabela 21. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.....	124
Tabela 22. Przegląd rekomendacji AOTMiT dla produktu leczniczego Phesgo® w terapii wczesnego raka piersi HER2-dodatniego.....	133
Tabela 23. Przegląd rekomendacji AOTMiT dla produktu leczniczego Perjeta stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem w terapii wczesnego raka piersi HER2-dodatniego.	140
Tabela 24. 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 17/03/2026.	144
Tabela 25. 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 17/03/2026.	144
Tabela 26. Opis komparatora – leczenie trastuzumabem.....	146
Tabela 27. 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].	153

Spis Wykresów

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi w Polsce (w latach 1999-2023), u obu płci (<i>KRN 2025</i>)	34
Wykres 2. Prawdopodobieństwo przeżycia bez choroby inwazyjnej (IDFS; ang. <i>Invasive Disease-Free Survival</i>) chorych z tpCR po leczeniu neoadjuwantowym chemioterapią, trastuzumabem i pertuzumabem, a następnie trastuzumabem w adjuwancie, w zależności od stanu węzłów chłonnych, w okresie 18-48 mies. po leczeniu chirurgicznym (<i>O'Shaughnessy 2021</i>)	72

Spis Schematów

Schemat 1. Ścieżki leczenia chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego wynikające z obecnego stanu refundacyjnego	112
Schemat 2. Ścieżki leczenia chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego – miejsce wnioskowanej interwencji	113

Piśmiennictwo

- AGO 2025** AGO. Diagnosis and Treatment of Patients with early and advanced Breast Cancer. Guidelines Breast Version 2025.1E Systemic therapy of primary early breast cancer - HER2+. Dostęp online: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2025/E_PDF/AGO_2025E_11_HER2__eBC.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.
- AJCC 2017** Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer; 2017. ISBN 978-3-319-40617-6.
- 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: 17.03.2026 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: 17.03.2026 r.
- AOTMiT BIP ZLC 24/2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Zlecenia MZ 2019. Zlecenie MZ nr 24: Perjeta, pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, fiolka à 14 ml, we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Wskazanie: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy. Dostęp online: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5901-24-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 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: 17.03.2026 r.
- AOTMiT BIP ZLC 81/2025** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Zlecenia MZ 2025. Zlecenie MZ 81: Phesgo, Trastuzumabum + Pertuzumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 07613326036023, Phesgo, Trastuzumabum + Pertuzumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10ml, GTIN: 07613326036191. Dostęp online: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9037-81-2025-zlc>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.
- AOTMiT BIP ZLC 89/2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Zlecenia MZ 2017. Zlecenie MZ nr 89: Perjeta, pertuzumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiol. 14 ml, EAN 5902768001006; Herceptin, trastuzumabum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. 150 mg, EAN 5909990855919; Herceptin, trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. 5 ml, EAN 5902768001037, w ramach programu lekowego "przedoperacyjne leczenie raka

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z wysokim ryzykiem wznowy

piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50)". Wskazanie: przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50). Dostęp online: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5060-089-2017-zlc>

Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.

- Arndt 2006** Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. A population-based study of the impact of specific symptoms on quality of life in women with breast cancer 1 year after diagnosis. *Cancer*. 2006 Nov 15;107(10):2496-503.
- ASCO 2020** Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, Comander AH, Dayao Z, Eisen A, Freedman RA, Gopalakrishnan R, Graff SL, Hassett MJ, King TA, Lyman GH, Maupin GR, Nunes R, Perkins CL, Telli ML, Trudeau ME, Wolff AC, Giordano SH. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20;39(6):685-693. doi: 10.1200/JCO.20.02510.
- ASCO 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 May 1;39(13):1485-1505. doi: 10.1200/JCO.20.03399.
- AWTTC 2018** AWTTC. Medicine name: pertuzumab (Perjeta®). Reference number: 3580. Dostęp online: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pertuzumab-perjeta/>
- Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- Azim 2011** Azim HA Jr, de Azambuja E, Colozza M, Bines J, Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22(9):1939-1947.
- Barnay 2016** Barnay T. Health, work and working conditions: a review of the European economic literature. *Eur J Health Econ*. 2016 Jul;17(6):693-709.
- BHAAAS 2023** Hadžikadić-Gušić L, Cerić T, Marijanović I, Iljazović E, Koprić D, Zorlak A, Tanović M, Mekić-Abazović A, Šišić I, Delić U, Mustedanagić-Mujanović J, Aginčić A, Bećiragić E, Greene F. Guidelines for breast cancer management in Bosnia and Herzegovina. *Biomol Biomed*. 2023 Feb 1;23(1):2-14. doi: 10.17305/bjbms.2022.7504.
- BIA Perjeta Phesgo 2026** Aestimo s.c. Perjeta® (pertuzumab) oraz Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2026.
- 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.
- CADTH 2018** CADTH. Perjeta-Herceptin Combo Pack for Early Breast Cancer – Details. Project Number: PC0127-000. Dostęp online: <https://www.cda-amc.ca/perjeta-herceptin-combo-pack-early-breast-cancer-details>
- Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- Cameron 2017** Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, Castro G Jr, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Al-Sakaff N, Lauer S, McFadden E, Leyland-Jones B, Bell R, Dowsett M, Jackisch C; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1195-1205.

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z wysokim ryzykiem wznowy

- Cancer Australia 2020** Cancer Australia. Breast cancer. Dostęp online pod adresem: <https://www.cancer australia.gov.au/affected-cancer/cancer-types/breast-cancer/metastatic-breast-cancer>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.
- Cardoso 2019** Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2019); 30: 1194-1220.
- Cardy 2006** Cardy P, Corner J, Evans J, et al. Worried sick: the emotional impact of cancer. Research for Macmillan cancer support conducted by opinion leader research. 2006. Dostęp online: https://www.macmillan.org.uk/documents/getinvolved/campaigns/campaigns/impact_of_cancer_english.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 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.
- CEEAO 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 Jul 11;28:1610383. doi: 10.3389/pore.2022.1610383. Erratum in: *Pathol Oncol Res*. 2023 Jan 31;29:1610954. doi: 10.3389/pore.2023.1610954.
- Chmielik 2017** Chmielik E, Paul PJ. TNM raka piersi: porównanie ósmej edycji AJCC i UICC. *Onkologia po Dyplomie*. 2017; 01. Dostęp online: <https://podyplomie.pl/onkologia/26115,tnm-raka-piersi-porownanie-osmej-edycji-ajcc-i-uicc>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.
- 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 24.11.2026 r. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.
- ChPL Perjeta** Charakterystyka produktu leczniczego Perjeta 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Ostatnia aktualizacja w dniu 04.09.2025 r. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 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 22.09.2025 r. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.
- 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.

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z wysokim ryzykiem wznowy

- 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: 17.03.2026 r.
- Dawood 2010** Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28(1):92-8.
- 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.
- Didkowska 2013** Didkowska, Joanna & Wojciechowska, Urszula. (2013). Breast cancer in Poland and Europe - Population and statistics Introduction. *Nowotwory*. 63. 111-118.
- 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: 17.03.2026 r.
- EMA 2018** European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report: Perjeta, International non-proprietary name: pertuzumab, Procedure No. EMEA/H/C/002547/II/0034. EMA/CHMP/366182/2018. 26 April 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta> [Last updated: 28/06/2018]
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 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: 17.03.2026 r.
- ESMO 2022** Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, Cardoso MJ, Curigliano G, Gelmon KA, Gentilini O, Harbeck N, Kaufman B, Kim SB, Liu Q, Merschdorf J, Poortmans P, Pruneri G, Senkus E, Sirohi B, Spanic T, Sulosaari V, Peccatori F, Pagni O. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol*. 2022 Nov;33(11):1097-1118. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.007.
- ESMO 2024** Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso MJ, Carey LA, Dawood S, Del Mastro L, Denkert C, Fallenbergh EM, Francis PA, Gamal-Eldin H, Gelmon K, Geyer CE, Gnant M, Guarneri V, Gupta S, Kim SB, Krug D, Martin M, Meattini I, Morrow M, Janni W, Paluch-Shimon S, Partridge A, Poortmans P, Pusztai L, Regan MM, Sparano J, Spanic T, Swain S, Tjulandin S, Toi M, Trapani D, Tutt A, Xu B, Curigliano G, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024 Feb;35(2):159-182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016.
- EUSOMA-SIOG 2021** Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, McCartney A, Colloca G, Kunkler IH, Cardoso MJ, Cheung KL, de Glas NA, Trimboli RM, Korc-Grodzicki B, Soto-Perez-de-Celis E, Ponti A, Tsang J, Marotti L, Benn K, Aapro MS, Brain EGC. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric

- Oncology (SIOG). *Lancet Oncol.* 2021 Jul;22(7):e327-e340. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30741-5.
- FDA 2014** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. October 2014. Dokument dostępny online: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pathologic-complete-response-neoadjuvant-treatment-high-risk-early-stage-breast-cancer-use-endpoint>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.
- FDA 2017** U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA grants regular approval to pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. Content current as of: 12/21/2017. Dostęp online: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-pertuzumab-adjuvant-treatment-her2-positive-breast-cancer>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- 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: 17.03.2026 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: 17.03.2026 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/pathologic-complete-response-neoadjuvant-treatment-high-risk-early-stage-breast-cancer-use>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.
- 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.
- Gandhi 2022** Gandhi S, Brackstone M, Hong NJL, Grenier D, Donovan E, Lu FI, Skarpathiotakis M, Lee J, Boileau JF, Perera F, Simmons C, Joy AA, Tran WT; Canadian National Neoadjuvant Breast Cancer Consortium. A Canadian national guideline on the neoadjuvant treatment of invasive breast cancer, including patient assessment, systemic therapy, and local management principles. *Breast Cancer Res Treat.* 2022 May;193(1):1-20. doi: 10.1007/s10549-022-06522-6.
- Garutti 2023** Garutti M, Cucciniello L, Arpino G, Fabi A, Livi L, Munzone E, Staropoli N, Zamagni C, Zambelli A, Puglisi F. Risk-Based Therapeutic Strategies for HER2-Positive Early Breast Cancer: A Consensus Paper. *Clin Breast Cancer.* 2023 Oct;23(7):e458-e469. doi: 10.1016/j.clbc.2023.07.006.

- G-BA 2023** G-BA. Pharmaceutical Directive/Annex XII: Pertuzumab/ Trastuzumab (reassessment after the deadline: breast cancer, HER2+, early at high risk of recurrence, adjuvant treatment, combination with chemotherapy). Date of resolution: 16/03/2023. Entry into force: 16/03/2023. Dostęp online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/880/#english>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- G-BA 2023a** G-BA. Pharmaceutical Directive/Annex XII: Pertuzumab (reassessment after the deadline: breast cancer, early at high risk of recurrence, adjuvant treatment, combination with trastuzumab and chemotherapy). Date of resolution: 16/03/2023. Entry into force: 16/03/2023. Dostęp online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/881/#english>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- GLOBOCAN 2022a** International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Global Cancer Observatory. Globocan 2022. World fact sheet. Dostęp online: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.
- GLOBOCAN 2022b** International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Global Cancer Observatory. Globocan 2022. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022 – Heatmap. Dostęp online: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-heatmap>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.
- Gokgoz 2011** Gokgoz S, Sadikoglu G, Paksoy E, et al. Health related quality of life among breast cancer patients: a study from Turkey. Glob J Health Sci 2011, 3(2), 140–152.
- Grabsch 2006** Grabsch B, Clarke DM, Love A, McKenzie DP, Snyder RD, Bloch S, Smith G, Kissane DW. Psychological morbidity and quality of life in women with advanced breast cancer: a cross-sectional survey. Palliat Support Care. 2006 Mar;4(1):47-56.
- HAS 2019** HAS. PERJETA (pertuzumab). Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 21 juin 2019 - Mis à jour le 09 juil. 2019. Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3067188/fr/perjeta-pertuzumab
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 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: 17.03.2026 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: 17.03.2026 r.
- HERe2cure 2020** Bešlija S, Gojković Z, Cerić T, Mekić Abazović A, Marijanović I, Vranić S, Mustedanagić-Mujanović J, Skenderi F, Rakita I, Guzijan A, Koprić D, Humačkić A, Trokić D, Alidžanović J, Efendić A, Šišić I, Drljević H, Bešliagić V, Babić B, Pašić A, Ramić A, Mikić D, Guzin Z, Karan D, Buhovac T, Miletić D, Šečić S, Đozić Šahmić A, Mujbegović L, Kubura A, Burina M, Lalović N, Dukić N, Vladičić Mašić J, Čuk M, Stanušić R. 2020 consensus guideline for optimal approach to the diagnosis and treatment of HER2-positive breast cancer in Bosnia and

- Herzegovina. Bosn J Basic Med Sci. 2021 Apr 1;21(2):120-135. doi: 10.17305/bjbms.2020.4846.
- 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 2018** IQWiG. [A18-41] Pertuzumab (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Letzte Aktualisierung 01.10.2018. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/projekte/a18-41.html>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- IQWiG 2021** IQWiG. [A21-11] Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, adjuvant) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 03.05.2021. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-11.html>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- IQWiG 2022** IQWiG. [A22-102] Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 02.01.2023. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-102.html>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- IQWiG 2022a** IQWiG. [A22-103] Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 02.01.2023. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-103.html>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- Jagiełło-Gruszfeld 2022** Jagiełło-Gruszfeld AI, Rosinska M, Meluch M, Pogoda K, Niwinska A, Sienkiewicz R, Grous A, Winter P, Nowecki ZI. Neoadjuvant Pertuzumab Plus Trastuzumab in Combination with Docetaxel and Carboplatin in Patients with HER2-Positive Breast Cancer: Real-World Data from the National Institute of Oncology in Poland. Cancers (Basel). 2022 Feb 26;14(5):1218. doi: 10.3390/cancers14051218. PMID: 35267525; PMCID: PMC8909338.
- Jassem 2018** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B i in. Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027. W: Jassem J, Krzakowski M. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Onkologia w Praktyce klinicznej — edukacja 2018, tom 4, nr 4.
- Joensuu 2006** Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, Utriainen T, Kokko R, Hemminki A, Tarkkanen M, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkio S, Flander M, Helle L, Ingalsuo S, Johansson K, Jääskeläinen AS, Pajunen M, Rauhala M, Kaleva-Kerola J, Salminen T, Leinonen M, Elomaa I, Isola J; FinHer Study Investigators. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med. 2006;354(8): 809-20.
- 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.
- Karczewicz 2025** Karczewicz E, Sikora A. Absencja chorobowa w 2024 roku. Zakład Ubezpieczeń Społecznych, Departament Statystyki i Prognoz Aktuarnych; Warszawa 2005. Dostęp online: <https://www.zus.pl/documents/10182/39590/Absencja+chorobowa+w+2024+roku.pdf>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.
- KE Perjeta 2013** KOMISJA EUROPEJSKA. Bruksela, dnia 4.3.2013 K(2013)1324 (final). DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI. z dnia 4.3.2013. przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu lecz-

niczego stosowanego u ludzi "Perjeta - pertuzumab". Dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130304125329/dec_125329_pl.pdf

Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.

KE Perjeta 2018

KOMISJA EUROPEJSKA Bruksela, dnia 31.5.2018. C(2018)3617 (final). DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 31.5.2018 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2013)1324(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Perjeta - pertuzumab”. Dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180531141221/dec_141221_pl.pdf

Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.

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: 17.03.2026 r.

Kennecke 2010

Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2010 Jul 10;28(20):3271-7.

Kim 2007

Kim P. Cost of cancer care: the patient perspective. J Clin Oncol. 2007 Jan 10;25(2):228-32.

Koo 2017

Koo MM, von Wagner C, Abel GA. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. Cancer Epidemiology 48 (2017) 140–146.

Korde 2021

Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2021 Jan 28;JCO2003399.

KRN 2025

Krajowy Rejestr Nowotworów - Raporty. Dostęp online pod adresem: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>

Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.

KRN 2026

Krajowy Rejestr Nowotworów, dane za lata 1999-2023.

Dostęp on-line: <https://onkologia.org.pl/>

Krzakowski 2025

Krzakowski M., Krzemieniecki K. Rak piersi. W: Gajewski P., Jaeschke R. (red.). Interna Szczeklika. Duży podręcznik. Medycyna Praktyczna, Kraków 2025. Dostępny online: <https://sparta.mp.pl/podreczniki/interna-szczeklika/chapter/B01.X.G.1>. Data weryfikacji: 3 czerwca 2025 r.

Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.

Krzyżak 2010

Krzyżak M, Maslach D, Juczevska M, Lasota W, Rabczenko D, Marcinkowski J, Szpak A. Differences in breast cancer incidence and stage distribution between urban and rural female population in Podlaskie Voivodship, Poland in years 2001-2002. Ann Agric Environ Med. 2010;17(1):159-62. PMID: 20684494.

Kufel-Grabowska 2020

Kufel-Grabowska, Joanna & Radecka, Barbara & Streb, Joanna & Jagiełło-Grusfeld, Agnieszka & Hudała-Klecha, Joanna & Szombara, Ewa & Sienkiewicz, Renata & Czaratorska-Arlukowicz, Bogumiła & Witasik, Piotr & Sokołowska, Katarzyna & Wysocki, Wojciech. (2020). Breast-conserving surgeries in HER-positive breast cancer patients are performed too rarely in Poland. Nowotwory. Journal of Oncology. 70. 225-229. 10.5603/NJO.2020.0047.

- 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.
- Leon-Ferre 2021** Leon-Ferre RA, Hieken TJ, Boughey JC. The Landmark Series: Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative and HER2-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021 Apr;28(4):2111-2119. doi: 10.1245/s10434-020-09480-9.
- 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.
- Marszałek 2024** Marszałek A, Krzakowski M. 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.
- 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.
- MZ 06/09/2024** OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 6 września 2024 r. w sprawie kluczowych zaleceń w zakresie opieki onkologicznej dotyczących organizacji i postępowania klinicznego w raku piersi.
- MZ 17/03/2026** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 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 21/02/2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r.
- MZ 23/10/2019** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.
- NCCN 2. 2026** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 2.2026 – February 27, 2026
- NCCN 4.2025 PL** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) for Poland. Breast Cancer. Version 4.2025 – July 14, 2025

- NCPE 2019** NCPE. Pertuzumab (Perjeta®) for Adjuvant HER2 positive breast cancer. Dostęp online: <https://www.ncpe.ie/pertuzumab-perjeta-for-her2-positive-breast-cancer/>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- NCPE 2021** NCPE. Pertuzumab and trastuzumab (Phesgo®). HTA ID: 20053
Dostęp online: <https://www.ncpe.ie/pertuzumab-and-trastuzumab-phesgo-hta-id-20053/>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 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, Drijkoningen 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 2019** NICE. Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer. Technology appraisal guidance. Reference number:TA569. Published: 20 March 2019. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA569/chapter/1-Recommendations>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- NICE 2025** NICE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline. Reference number:NG101. Published: 18 July 2018. Last updated: 14 April 2025. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 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: 17.03.2026 r.
- Nowikiewicz 2015** Nowikiewicz T, Wiśniewska M, Wiśniewski M, Biedka M, Głowacka I, Kozak D, Laskowski R, Zegarski W. Overall survival and disease-free survival in breast cancer patients treated at the Oncology Centre in Bydgoszcz - analysis of more than six years of follow-up. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015;19(4):284-9. doi: 10.5114/wo.2015.54387. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26557776; PMCID: PMC4631305.
- O'Shaughnessy 2021** O'Shaughnessy J, Robert N, Annamalai S, Zhou J, Sussell J, Cheng A, Fung A. Recurrence rates in patients with HER2+ breast cancer who achieved a pathological complete response after neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab: a real-world evidence study. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Jun;187(3):903-913. doi: 10.1007/s10549-021-06137-3.
- OP 13/2019** Opinia nr 13/2019 z dnia 28 lutego 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/024/REK/Rdtl_13_2019_Perjeta_MKP.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.
- ORP 53/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 53/2019 z dnia 25 lutego 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy. Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/024/ORP/U_8_68_190225_o_53_PERJETA_pertuzumab_RDTL.pdf

Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.

- Pan 2017** Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, Peto R, Pritchard KI, Bergh J, Dowsett M, Hayes DF; EBCTCG. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1836-1846. doi: 10.1056/NEJMoa1701830.
- 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.
- Paszko 2019** Paszko A, Krzyżak MJ, Charkiewicz AE, Ziembicka D, Żendzian-Piotrowska M, Szpak AS, Florek-Luszczki M, Maślach D. Inequalities in breast cancer incidence and stage distribution between urban and rural female population in Świętokrzyskie Province, Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2019 Mar 22;26(1):159-164. doi: 10.26444/aaem/102380. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30922048.
- PBAC 2018** PBAC. Pertuzumab: Solution for I.V. infusion 420 mg in 14 ml; Perjeta®. Page last updated: 9 November 2018. Dostęp online: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/Pertuzumab-psd-july-2018>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- PBAC 2019** PBAC. Pertuzumab: Solution for I.V. infusion 420 mg in 14 mL; Perjeta®. Page last updated: 5 July 2019. Dostęp online: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/pertuzumab-psd-march-2019>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- PBAC 2025** Pertuzumab; Solution for I.V. infusion 420 mg in 14 mL; Perjeta®. Page last updated: 18 July 2025. Dostęp online: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-03/pertuzumab-psd-march-2025>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- 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.
- Pinder 2007** Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*. 2007 Mar;50(4):409-17.
- PTAC 2022** PTAC. Application Tracker. Pharmaceutical: Pertuzumab and trastuzumab (PHESGO). Funding requested for: Adjuvant treatment of individuals with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence in combination with chemotherapy. Dostęp online: <https://connect.pharmac.govt.nz/apptacker/s/application-public/a102P00000BZPBQ/p001899>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- PTAC 2026** PTAC. Agenda for March 2026 Cancer Treatments advisory committee (CTAC) meeting. 27 February 2026. Dostęp online: <https://www.pharmac.govt.nz/news-and-resources/news/agenda-for-march-2026-cancer-treatments-advisory-committee-ctac-meeting>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- PTOK 2020** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z wysokim ryzykiem wznowy

- Radice 2003** Radice D, Redaelli A. Breast cancer management: quality-of-life and cost considerations. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(6):383-96.
- REAL 2024** Cao JQ, Surgeoner B, Manna M, Boileau JF, Gelmon KA, Brackstone M, Brezden-Masley C, Jerzak KJ, Prakash I, Sehdev S, Wong SM, Bouganin N, Cescon DW, Chia S, Dayes IS, Joy AA, Henning JW. Guidance for Canadian Breast Cancer Practice: National Consensus Recommendations for Clinical Staging of Patients Newly Diagnosed with Breast Cancer. *Curr Oncol*. 2024 Nov 15;31(11):7226-7243. doi: 10.3390/curroncol31110533.
- RP 113/2025** Rekomendacja nr 113/2025 z dnia 7 sierpnia 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab/trastuzumab) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/081/REK/2025%2008%2007%20BP%20Rekomendacja%20nr%20113%202025%20Phesgo%20BIP_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.
- 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/zlecenia_mz/2021/142/REK/2021_12_03_BP_rekomendacja_nr_134_2021_Phesgo_egz_do_wysylki_RTM_czarna_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.
- RP 55/2017** Rekomendacja nr 55/2017 z dnia 18 września 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Perjeta, pertuzumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiol. 14 ml; Herceptin, trastuzumabum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. 150 mg; Herceptin, trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. 5 ml, w ramach programu lekowego "Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50)". Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/089/REK/RP_55_2017_Perjeta_Herceptin.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 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/zlecenia_mz/2023/068/REK/2023%2009%2008%20RP%2098_2023%20Phesgo%20egz%20do%20publikacji%20BIP_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.
- RSK 2025a** ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - polska wersja językowa. W: Rejestr Systemów Kodowania w Centrum e-Zdrowia. Dostępne online pod adresem: <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/012/url%3DaHR0cHM6Ly9yc2szLmV6ZHJvd2llLmdvdi5wbC9yZXNvdXJzS9zdHJ1Y3R1cmUvaWNkMTAvMDBDRDEw>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 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: 17.03.2026 r.

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z wysokim ryzykiem wznowy

- 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.
- SEOM-GEICAM-SOLTI 2025** de la Peña FA, Novoa SA, Gregori JG, Cortijo LG, Carrasco FH, Martínez Martínez MT, Estévez CM, Stradella A, Losada MJV, Ciruelos E. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (UPDATE 2025). *Clin Transl Oncol.* 2026 Jan;28(1):105-125. doi: 10.1007/s12094-025-04139-x.
- SEOM-GEICAM-SOLTI 2025a** Del Barco S, Cotes-Sanchís A, Cavanagh M, Gironés-Sarrió R, de San Vicente BL, Galve-Calvo E, Servitja S. Strategies to enhance management of HER2-positive breast cancer in the elderly: an expert consensus perspective. *Clin Transl Oncol.* 2025 Jul;27(7):2955-2969. doi: 10.1007/s12094-024-03838-1.
- 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.
- Sierocki 2025** Sierocki W, Kornowska L, Dudek A, Szpakowicz M, Dompe C, Roszak M. The burden of breast cancer in Poland: current status and future directions. *Front Oncol.* 2025 Jun 26;15:1599741. doi: 10.3389/fonc.2025.1599741. PMID: 40641924; PMCID: PMC12241066.
- SMC 2020** SMC. Medicine name: pertuzumab (Perjeta). SMC ID: SMC2284. Dostęp online: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pertuzumab-perjeta-resub-smc2284/> Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- SMC 2021** SMC. Medicine name: pertuzumab and trastuzumab (Phesgo). SMC ID: SMC2364. Dostęp online: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pertuzumab-and-trastuzumab-phesgo-abb-smc2364/> Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- SRP 106/2025** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2025 z dnia 5 sierpnia 2025 roku w sprawie oceny leku Phesgo (pertuzumab/trastuzumab) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/081/SRP/U_242_20250805_s_106_Phesgo_w%20ref_zacz_RE-OPTR.pdf Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 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: 17.03.2026 r.
- SRP 90/2017** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2017 z dnia 18 września 2017 roku w sprawie oceny leku Perjeta (pertuzumab) kod EAN: 5902768001006, w ramach programu lekowego: „Przedoperacyjne leczenie raka piersi Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C50)”. Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/089/SRP/U_36_387_stanowisko_90_PERJETA_pertuzumab_art_35.pdf Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 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

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z wysokim ryzykiem wznowy

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: 17.03.2026 r.

St Gallen 2025

Burstein HJ, Curigliano G, Gnant M, Loibl S, Regan MM, Loi S, Denkert C, Poortmans P, Cameron D, Thurlimann B, Weber WP; Panelists of the St. Gallen International Breast Cancer Consensus 2025. Electronic address: https://twitter.com/SG_BCC; Panelists of the St. Gallen International Breast Cancer Consensus 2025. Tailoring treatment to cancer risk and patient preference: the 2025 St Gallen International Breast Cancer Consensus Statement on individualizing therapy for patients with early breast cancer. *Ann Oncol.* 2025 Dec;36(12):1433-1446. doi: 10.1016/j.annonc.2025.09.007.

Stanton 1993

Stanton AL, Snider PR. Coping with a breast cancer diagnosis: a prospective study. *Health Psychol.* 1993 Jan;12(1):16-23.

Stoen 2021

Stoen E, Kagihara J, Shagisultanova E, Fisher CM, Nicklawsky A, Kabos P, Borges VF, Diamond JR. Real-world evidence from a University Hospital system regarding the uptake of adjuvant pertuzumab and/or neratinib before and after their FDA approval. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Jun;187(3):883-891. doi: 10.1007/s10549-021-06132-8. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33625615; PMCID: PMC8197701.

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.

Tapia 2023

Tapia M, Hernando C, Martínez MT, Burgués O, Tebar-Sánchez C, Lameirinhas A, Ágreda-Roca A, Torres-Ruiz S, Garrido-Cano I, Lluch A, Bermejo B, Eroles P. Clinical Impact of New Treatment Strategies for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients with Resistance to Classical Anti-HER Therapies. *Cancers (Basel).* 2023 Sep 12;15(18):4522. doi: 10.3390/cancers15184522.

Tarantino 2023

Tarantino P, Viale G, Press MF, Hu X, Penault-Llorca F, Bardia A, Batistatou A, Burstein HJ, Carey LA, Cortes J, Denkert C, Diéras V, Jacot W, Koutras AK, Lebeau A, Loibl S, Modi S, Mosele MF, Provenzano E, Pruneri G, Reis-Filho JS, Rojo F, Salgado R, Schmid P, Schnitt SJ, Tolaney SM, Trapani D, Vincent-Salomon A, Wolff AC, Pentheroudakis G, André F, Curigliano G. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol.* 2023 Aug;34(8):645-659. doi: 10.1016/j.annonc.2023.05.008.

UICC 2025

Strona internetowa Międzynarodowej Unii do Walki z Rakiem (UICC). News and updates: 9th Edition of the UICC TNM classification of Malignant Tumours now available! Announcement, 03 July 2025. Dostęp online: <https://www.uicc.org/news-and-updates/25-7-announcements/9th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumours-now-available?>

Data ostatniego dostępu: 17.03.2026 r.

van Walle 2023 (EUSOMA)

van Walle L, Verhoeven D, Marotti L, Ponti A, Tomatis M, Rubio IT; EUSOMA Working Group. Trends and variation in treatment of early breast cancer in European certified breast centres: an EUSOMA-based analysis. *Eur J Cancer.* 2023 Oct;192:113244. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113244. Epub 2023 Jul 18. PMID: 37633095.

WHO 2019

Breast Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, ed. WHO Classification Editorial Board, 2019

Więckowska 2015

Raport Departamentu Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia. Proces leczenia w Polsce – analizy i modele. Redakcja naukowa Barbara Więckowska Warszawa 2015 r. Dostęp online

pod adresem: <https://basiw.mz.gov.pl/publikacje/proces-leczenia-w-polsce-analzy-i-mo-dele-tom-i-onkologia/>

**Wojciechowska
2024**

Wojciechowska U, Didkowska JA, Barańska K, Miklewska M, Michałek I, OLasek P, Jawo-łowska A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2022 roku. Narodowy Instytut Onkologii i. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Krajowy Rejestr Nowotworów. War-szawa 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: 17.03.2026 r.

Perjeta® (pertuzumab)
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z wysokim ryzykiem wznowy