



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o refundację leków
Phesgo (pertuzumab + trastuzumab)
Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem
w ramach programu lekowego
B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”
Analiza weryfikacyjna

OTAD.4131.14.2026
OTAD.4131.13.2026

Data ukończenia: 26 sierpnia 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Roche Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Servier Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna. (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem <wymienić przedsiębiorców> o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych danych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm).

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DCO	data odcięcia danych (data cut-off)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (disease control rate)
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWO	iwosydenib
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
P / PERT	pertuzumab
PD	progresja choroby (progressive disease)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (progression free survival)
PKB	produkt krajowy brutto

PLC/PBO	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	odpowiedź częściowa (partial response)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SDi	choroba stabilna (stable disease)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
T / TRAS	trastuzumab
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment-emergent adverse event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.1.2. Ocena badań	36
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	41
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
5. Ocena analizy ekonomicznej	47
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	47
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	48
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.2. Wyniki analizy progowej	51
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	51
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	52
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	55
6. Ocena analizy wpływu na budżet	56
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	56
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	56
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	56
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	58
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	58
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	58
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	60
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	61

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	62
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	63
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	66
10.	Źródła	71

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 07.07.2026
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.508.2026.16.DWI
PLR.4500.509.2026.16.DWI
PLR.4500.507.2026.14.DWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Phesgo (pertuzumab + trastuzumab), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol., GTIN: 07613326036023,
 - Phesgo (pertuzumab + trastuzumab), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol., GTIN: 07613326036191,
 - Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg (30 mg/ml), 1 fiol., GTIN: 05902768001006
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- istniejąca, 1147.0, Pertuzumab

Proponowana cena zbytu netto:

- Phesgo (pertuzumab + trastuzumab), 600 mg + 1200 mg -
- Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) 600 mg + 600 mg, 1 fiol. -
- Perjeta (pertuzumab), 420 mg (30 mg/ml), 1 fiol. -

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wnioskodawca:
Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 28
02-672 Warszawa
Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowe wnioski dotyczą objęcia refundacją produktów leczniczych: Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) oraz Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi (ICD-10: C50) we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leków Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) oraz Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem są zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Produkty lecznicze Perjeta oraz Phesgo są obecnie finansowane w programie lekowym B.9.FM: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” we wskazaniach:

- w leczeniu przedoperacyjnym wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi (pacjentki, u których obecny był przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych (cN+)),
- w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), w skojarzeniu z docetakselem w pierwszej linii leczenia.

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania pertuzumabu ze środków publicznych o leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy, zdefiniowanym jako obecność zajętego węzła chłonnego.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab + trastuzumab)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol.,						
Z RSS							
Bez RSS	Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol.,						
Z RSS							

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Tabela 2. Koszty produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Perjeta (pertuzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg (30 mg/ml), 1 fiol						
Z RSS							

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Rak piersi jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Jest on obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie i jednocześnie nowotworem złośliwym najczęściej rozpoznawanym u kobiet.

Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM. W 2025 roku Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (UICC; ang. *Union for International Cancer Control*) opublikowała 9. edycję klasyfikacji TNM dla raka piersi, z rekomendacją jej implementacji od 1 stycznia 2026 roku. 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. 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.

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.

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%.

Rak piersi HER2-dodatni stanowi około 15-20% rozpoznań 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. 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.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz rekomendacjami finansowymi jako komparator wskazano trastuzumab. Komparator prawidłowy.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie:

- dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii;
- dr n. med. Katarzyny Pogody, Przewodniczącej Sekcji Raka Piersi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej,
- przedstawicielki organizacji pacjenckiej Elżbiety Kozik, Prezeski Stowarzyszenia Ruch Onkologiczny PARS.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie onkologii, dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż jako aktualnie stosowane technologie medyczne w leczeniu pacjentów z omawianym wskazaniem wymienia trastuzumab, trastuzumab emtazyna, trastuzumab + pertuzumab oraz chemio- i hormonoterapie. Ekspertka dr n. med. Katarzyna Pogoda poza wymienionymi wskazała również brak aktywnego leczenia antyu-HER2/ przedwczesne zakończenie oraz

pertuzumab + trastuzumab w formie podania podskórnego + ewentualna chemioterapia w zależności od etapu leczenia.

Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii zdaniem ankietowanych ekspertek stanowią chore z wyjściowo dodatnimi węzłami chłonnymi.

Jako rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wskazuje wprowadzenie terapii ukierunkowanych na HER2.

Ekspertka dr n. med. Katarzyna Pogoda jako rozwiązanie związane z systemem zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z omawianym wskazaniem wymienia refundację pertuzumabu w leczeniu uzupełniającym, z dostępnością obu równoważnych klinicznie sposobów podania: pertuzumabu z trastuzumabem dożylnie oraz stałej kombinacji podskórnej Phesgo. Zdaniem ekspertki *wybór postaci powinien wynikać z preferencji chorej, uwarunkowań klinicznych, organizacji ośrodka i rzeczywistych kosztów, bez narzucania jednej drogi podania. Kryterium pN+ należy doprecyzować jako makrop przerzut >2 mm, z wyłączeniem pN1mi i pN0(i+). Należy umożliwić zamianę postaci dożylnej i podskórnej bez ponownej kwalifikacji, zgodnie z ChPL, oraz wliczać leczenie przedoperacyjne do łącznego maksymalnego czasu 12 miesięcy / 18 podań. Potencjalne problemy – biegunka, reakcje związane z infuzją lub wstrzyknięciem, miejscowe odczyny i kardiotoxyczność – są znane, monitorowalne i możliwe do opanowania zgodnie z ChPL oraz standardową praktyką.* Jako problem związany ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia ekspertka wskazuje brak dostępu do pertuzumabu w leczeniu uzupełniającym części chorych leczonych z intencją wyleczenia, zwłaszcza u chorych operowanych pierwotnie, u których dopiero w badaniu pooperacyjnym stwierdza się makrop przerzut w węzle chłonnym (pN+, ognisko >2 mm), oraz chorych wyjściowo cN+, które po leczeniu przedoperacyjnym uzyskały pCR

Przedstawicielka organizacji pacjenckiej Elżbieta Kozik zwraca uwagę na trudności związane z dostępnością i logistyką aktualnych opcji leczenia. Podkreśla, że problemem jest zapewnienie faktycznego dostępu do ww. terapii, włączenie do programu lekowego i jak najszybsze rozpoczęcie leczenia oraz organizacja przez pacjentów dojazdów do szpitali i konieczność angażowania bliskich do pomocy. Przedstawicielka organizacji podnosi kwestię istotności w dostępie do nowych opcji terapeutycznych dla pacjentów z omawianym wskazaniem. Zwraca również uwagę na potrzebę edukacji zwiększającej świadomość i wiedzę na temat m. in. raka piersi oraz właściwej diagnostyki co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) i przeżycie całkowite (badanie APHINITY)

Przedstawione wyniki dotyczą najdłuższej dostępnej mediany okresu obserwacji w badaniu APHINITY (11,3 lata).

Istotnie statystycznie lepsze wyniki dla grupy P+T+CTH w porównaniu z PBO + T + CHT wykazano w zakresie:

- IDFS w całej populacji, HR=0,79; (95% CI: 0,68; 0,92),
- IDFS w podgrupie N+ (z zajętymi węzłami), HR=0,74; (95% CI: 0,62; 0,88),
- IDFS w podgrupie N+/HR+ (z zajętymi węzłami i dodatnim statusem receptorów hormonalnych), HR=0,68; (95% CI: 0,55; 0,85)
- OS w podgrupie N+ (z zajętymi węzłami), HR = 0,79; (95%CI: 0,64; 0,97).

Jakość życia (badanie APHINITY)

Wyniki dotyczące ogólnej oceny stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 uległy pogorszeniu w obu grupach terapeutycznych aż do zakończenia leczenia taksami, a następnie powróciły do wartości wyjściowych. Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w żadnym punkcie czasowym dla żadnej z analizowanych interwencji. Istotne różnice na niekorzyść P+T+CTH vs PBO+T+CTH zaobserwowano w 25. tygodniu, gdzie średnia zmiana względem wartości wyjściowej wynosiła -4,4 pkt w grupie P+T+CTH oraz -2,9 pkt w grupie PBO+T+CTH, (MD= -1,50 (95% CI: -2,80; -0,20) i w ramach zakończenia analizowanego leczenia: średnia zmiana względem wartości wyjściowej wynosiła odpowiednio -3,1 pkt i -1,1 pkt (MD = -2,00 (95% CI: -3,27; -0,73).

Czas wolny od progresji, wznowy inwazyjnego raka piersi lub zgonu (EFS), choroba nowotworowa lub zgon (DFS) i przeżycie całkowite (badanie PEONY)

Istotnie statystycznie lepsze wyniki dla grupy P+T+CTH w porównaniu z PBO + T + CHT wykazano w zakresie:

- EFS (progresja, wznowa inwazyjnego raka piersi lub zgon) w populacji ITT, HR=0,53; (95% CI: 0,32; 0,89),
- EFS w podgrupie cN+ (chorzy z zajętymi węzłami chłonnymi), HR=0,57 (95% CI: 0,33; 0,97),
- DFS (choroba nowotworowa lub zgon) w populacji po operacji, HR=0,52; (95% CI: 0,30; 0,88),
- DFS w podgrupie cN+ (chorzy z zajętymi węzłami chłonnymi), HR=0,55; (95% CI: 0,31; 0,98).

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa P+T+CHT vs PBO+T+CHT (badanie APHINITY)

W większości analizowanych kategorii AEs odnotowano istotnie większą częstość występowania podczas terapii P+T+CHT niż w grupie PBO+T+CHT:

- jakichkolwiek AEs, RR = 1,02 (95% CI: 1,01; 1,03),
- AEs ≥ 3 stopnia ogółem, RR = 1,12 (95% CI: 1,07; 1,17),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych, RR = 1,21 (95% CI: 1,10; 1,33),
- AEs prowadzących do przerwania/modyfikacji dawkowania leczenia, RR = 1,16 (95% CI: 1,10; 1,24),
- AEs prowadzących do przerwania/modyfikacji dawkowania P/PBO, RR = 1,16 (95% CI: 1,06; 1,27),
- zgonu z innych powodów, RR = 6,02 (95% CI: 3,27; 11,07).

W pozostałych kategoriach (AEs prowadzące do zakończenia leczenia, AEs prowadzące do zakończenia leczenia P/PBO, AEs prowadzące do zgonu, zgon z powodu nawrotu choroby) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Phesgo (PHE) w miejsce TRAS jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania PHE vs TRAS wyniósł 376 tys. zł/ QALY w wariancie bez RSS. Oszacowany ICUR dla porównania PHE vs TRAS wyniósł [REDACTED] w wariancie z RSS. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Perjeta (PERT) +TRAS w miejsce TRAS jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania PERT+TRAS vs TRAS wyniósł 268 tys. zł/ QALY w wariancie bez RSS. Oszacowany ICUR dla porównania PERT+TRAS vs TRAS wyniósł [REDACTED] w wariancie z RSS. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Ograniczenie analizy stanowi brak pewności w zakresie odsetka pacjentek uprzednio leczonych neoadjuwantowo. Założenia te ustalono arbitralnie i nie zostały podparte dodatkowymi źródłami, np. opiniami klinicystów.

[REDACTED]

Niemniej wszystkie powyższe wątpliwości i wynikające z nich założenia alternatywne zostały przetestowane w analizie wrażliwości.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, populacja docelowa leczona wnioskowaną technologią wyniesie [REDACTED] pacjentów w pierwszym oraz [REDACTED] pacjentów w drugim roku refundacji.

Wyniki BIA wnioskodawcy wykazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane [REDACTED].

Całkowite wydatki inkrementalne budżetu NFZ w wariancie prawdopodobnym wyniosą [REDACTED] oraz 117,6 (90,6-151,1) mln zł w I roku i 231,6 (187,1-260,5) mln zł w II roku refundacji (bez RSS).

W ramach analizy wrażliwości testowano także alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu.

Ograniczenia w BIA są tożsame z ograniczeniami AE.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Otrzymano uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” od ankietowanej przez Agencję ekspertki dr n. med. Katarzyny Pogody, Przewodniczącej Sekcji Raka Piersi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.

Ekspertka popiera objęcie programem wyłącznie chorych z grupy wysokiego ryzyka, postulując precyzyjne zdefiniowanie zajęcia węzłów chłonnych jako obecności co najmniej jednego makroprzerzutu >2 mm oraz wykluczenie pacjentów z pN1mi i pN0(i+), zgodnie z populacją odnoszącą korzyści w badaniu APHINITY. W przypadku leczenia po terapii przedoperacyjnej kwalifikacja powinna opierać się na wyjściowym cN+ oraz uzyskaniu pCR (ypT0/is ypN0), natomiast po operacji pierwotnej na obecności makroprzerzutowego pN+.

Ekspertka popiera ograniczenie całkowitego czasu leczenia anty-HER2 do 12 miesięcy (z uwzględnieniem terapii przedoperacyjnej), a także stosowanie zarówno dożylniej kombinacji pertuzumabu z trastuzumabem, jak i podskórnego preparatu Phesgo jako równoważnych opcji terapeutycznych. Dodatkowo wskazuje na potrzebę racjonalizacji monitorowania, w tym niewymagania powtarzania dostępnych badań diagnostycznych oraz ograniczenia rutynowych badań obrazowych u bezobjawowych pacjentek wyłącznie do sytuacji uzasadnionych klinicznie.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 12 rekomendacji, w tym dotyczących Phesgo (G-BA 2023, SMC 2021, NCPE 2021, HAS 2021) oraz Perjeta (Medicinradets 2026, G-BA 2023, SMC 2020, NCPE 2019, HAS 2019, NICE 2019, PBAC 2018/2019 oraz CDA-AMC 2018). Rekomendacje pozytywne (Medicinradets 2026: Perjeta) oraz rekomendacje wykazujące dodatkową korzyść kliniczną (G-BA 2023: Phesgo i Perjeta) zalecają stosowanie skojarzenia pertuzumabu z trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym, wczesnego raka piersi HER2-dodatniego z wysokim ryzykiem nawrotu, jednak wskazują na niewielką dodatkową korzyść (G-BA 2023) oraz niepewności dotyczące działań niepożądanych oraz rzeczywistego wpływu na przeżywalność (Medicinradets 2026).

W rekomendacji pozytywnej warunkowo zarówno dla Phesgo (SMC 2021) i Perjeta (NICE 2019, SMC 2020) ograniczenie odnosi się do stosowania wnioskowanych technologii u pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych. Rekomendacja pozytywna warunkowo NICE 2019 dla Perjeta wskazuje na niepewności dotyczące dowodów skuteczności klinicznej i w związku z tym szacunków efektywności kosztowej.

Rekomendacje negatywne dla Phesgo (NCPE 2021, HAS 2021) i Perjeta (NCPE 2019, HAS 2019, PBAC 2018/2019 oraz CDA-AMC 2018) związane są z niepewnościami dotyczącymi istnienia klinicznie istotnych korzyści oraz ograniczeń związanych z oszacowaniami efektywności kosztowej i opłacalnością względem innych metod leczenia.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 3. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab + trastuzumab)

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Phesgo (pertuzumab + trastuzumab), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol., GTIN: 07613326036023, Phesgo (pertuzumab + trastuzumab), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol., GTIN: 07613326036191,														
Kod ATC	L01FY01, Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne														
Droga podania	Podskórna.														
Dawkowanie	W tabeli poniżej zamieszczono zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Phesgo we wczesnym lub przerzutowym raku piersi. Tabela 4. Zalecane dawkowanie i podawanie produktu Phesgo <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Dawka (niezależnie od masy ciała)</th><th>Przybliżony czas trwania wstrzyknięcia podskórnego</th><th>Czas obserwacji^{ab}</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka nasycająca</td><td>1200 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu</td><td>8 minut</td><td>30 minut</td></tr> <tr> <td>Dawka podtrzymująca (co 3 tygodnie)</td><td>600 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu</td><td>5 minut</td><td>15 minut</td></tr> </tbody> </table> 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. <u>Rak piersi we wczesnym stadium</u> 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.				Dawka (niezależnie od masy ciała)	Przybliżony czas trwania wstrzyknięcia podskórnego	Czas obserwacji ^{ab}	Dawka nasycająca	1200 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu	8 minut	30 minut	Dawka podtrzymująca (co 3 tygodnie)	600 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu	5 minut	15 minut
	Dawka (niezależnie od masy ciała)	Przybliżony czas trwania wstrzyknięcia podskórnego	Czas obserwacji ^{ab}												
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												
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 (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. 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 in vitro zarówno pertuzumab, jak i trastuzumab wykazują działanie typu ADCC preferencyjnie wobec komórek guza wykazujących nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi: 1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi; 2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik 3+/- w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH); 3) stopień zaawansowania: a) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi trastuzumabem: - nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 10 mm lub obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych, lub - nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego, albo b) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią: - nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 20 mm i jest obecny przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych lub nie ma ekspresji receptorów ER i PgR lub - nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego, albo c) w przypadku wyłącznie leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem: - wyjściowo średnica guza powyżej 5mm lub cecha cN1, jeżeli chore otrzymały systemowe leczenie przedoperacyjne (w tym zawierające trastuzumab lub pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią), lub - średnica komponentu inwazyjnego guza piersi powyżej 5mm lub obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanego systemowego leczenia przedoperacyjnego, albo d) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem; albo e) w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego): - 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 obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych na podstawie badania pooperacyjnego (pN+) f) wyłącznie w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem emtanzyną: - pierwotny stopień zaawansowania I-III, oraz - zakończona przedoperacyjna chemioterapia zawierająca taksoid i przedoperacyjna terapia anti-HER2, oraz - potwierdzenie patomorfologiczne obecności choroby resztkowej w piersi lub węzłach chłonnych pachy; 4) przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na: a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii, lub b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające). Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3) lit. d)

	5) wartość LVEF co najmniej 50%; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia, HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1497/001 (1200 mg/600 mg), EU/1/20/1497/002 (600 mg/600 mg) Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Rak piersi we wczesnym stadium (ang. early breast cancer, 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. metastatic breast cancer, MBC)</u> Produkt leczniczy Phesgo jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Phesgo, projekt programu lekowego B.9.FM

Tabela 5. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab + trastuzumab)

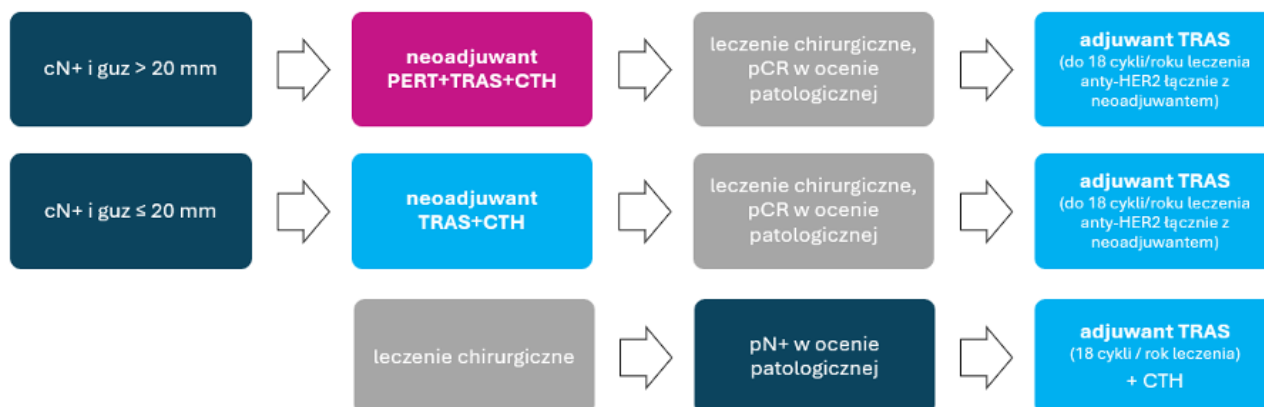
Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Perjeta, Pertuzumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg (30 mg/ml), 1 fiol., GTIN: 05902768001006
Kod ATC	L01FD02, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Droga podania	Dożylna
Dawkowanie	Zalecana początkowa dawka nasycająca pertuzumabu wynosi 840 mg podawanych w 60-minutowym wlewie dożylnym, po którym co 3 tygodnie podaje się dawkę podtrzymującą 420 mg przez 30 do 60 minut. Zaleca się obserwację pacjenta przez 30-60 minut po zakończeniu każdej infuzji produktu leczniczego Perjeta. Okres obserwacji powinien być zakończony przed każdą następującą po nim infuzją trastuzumabu lub chemioterapią. Produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab należy podawać sekwencyjnie i nie należy ich mieszać w tym samym worku infuzyjnym. Produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab mogą być podawane w dowolnej kolejności. Gdy trastuzumab jest podawany razem z produktem leczniczym Perjeta zaleca się, by postępować według schematu dawkowania raz na 3 tygodnie w przypadku trastuzumabu podawanego: - we wlewie dożylnym w początkowej dawce nasycającej trastuzumabu wynoszącej 8 mg/kg mc., po którym co 3 tygodnie podawana jest dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc. lub - w stałej dawce trastuzumabu w postaci wstrzyknięcia podskórnego (600 mg) podawanej co 3 tygodnie, niezależnie od masy ciała pacjenta. U pacjentów przyjmujących taksan, produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab należy podawać przed taksanem. W przypadku podawania z produktem leczniczym Perjeta, leczenie docetakselem można rozpocząć od dawki 75 mg/m² pc., a następnie dawkę tę zwiększyć do 100 mg/m² pc., w zależności od wybranego schematu dawkowania i tolerowania dawki początkowej. Alternatywnie, docetaksel może być podawany w dawce 100 mg/m² pc. co 3 tygodnie od początku leczenia, również w zależności od wybranego schematu dawkowania. W przypadku stosowania schematu opartego na karboplatynie zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. przez cały czas trwania leczenia (bez zwiększania dawki). Podczas podawania z produktem leczniczym Perjeta w terapii adjuwantowej, zalecana dawka paklitakselu wynosi 80 mg/m² pc. raz w tygodniu przez 12 tygodniowych cykli.

	U pacjentów otrzymujących schemat leczenia oparty na antracyklinach, produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab należy podawać po zakończeniu podawania całego schematu opartego na antracyklinach. <u>Rak piersi we wczesnym stadium</u> W leczeniu neoadjuwantowym produkt Perjeta powinien być podawany przez 3–6 cykli w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią jako część pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi. W leczeniu adjuwantowym produkt leczniczy Perjeta należy podawać w skojarzeniu z trastuzumabem łącznie przez jeden rok (do 18 cykli lub do nawrotu choroby, bądź do wystąpienia niepoddającej się leczeniu toksyczności, w zależności co wystąpi pierwsze) jako część pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi oraz niezależnie od czasu leczenia chirurgicznego. Leczenie powinno obejmować standardową chemioterapię opartą na antracyklinach i (lub) taksanach. Podawanie produktu Perjeta i trastuzumabu należy rozpocząć w 1. dniu pierwszego cyklu zawierającego taksan i kontynuować nawet po zakończeniu chemioterapii.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pertuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest dokładnie nacełowane na domenę zewnątrzkomórkową dimeryzacji (subdomena II) białka receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), dzięki czemu blokuje zależną od ligandu heterodimeryzację HER2 z innymi członkami rodziny HER, w tym EGFR, HER3 i HER4. W rezultacie tego pertuzumab hamuje sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch głównych szlaków sygnałowych: kinazy aktywowanej mitogenami (MAP) i kinazy 3 fosfoinozytolowej (PI3K). Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować 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.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi: 1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi; 2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik 3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH); 3) stopień zaawansowania: a) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi trastuzumabem: – nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 10 mm lub obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych, - lub – nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego, - albo b) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią: – nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 20 mm i jest obecny przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych lub nie ma ekspresji receptorów ER i PgR - lub – nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego, - albo c) w przypadku wyłącznie leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem: – wyjściowo średnica guza powyżej 5mm lub cecha cN1, jeżeli chore otrzymały systemowe leczenie przedoperacyjne (w tym zawierające trastuzumab lub pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią), - lub – średnica komponentu inwazyjnego guza piersi powyżej 5mm lub obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanego systemowego leczenia przedoperacyjnego, - albo d) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem; - albo e) w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego): – 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 obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych na podstawie badania pooperacyjnego (pN+) f) wyłącznie w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem emtanzyną: - pierwotny stopień zaawansowania I-III, oraz - zakończona przedoperacyjna chemioterapia zawierająca taksoidy i przedoperacyjna terapia anty-HER2, oraz - potwierdzenie patomorfologiczne obecności choroby resztkowej w piersi lub węzłach chłonnych pachy; 4) przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na: a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii, lub b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające). Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3) lit. d) 5) wartość LVEF co najmniej 50%; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia, HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/813/001. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 marca 2013, Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 grudnia 2017.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Rak piersi we wczesnym stadium</u> Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w: - leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy. - 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.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

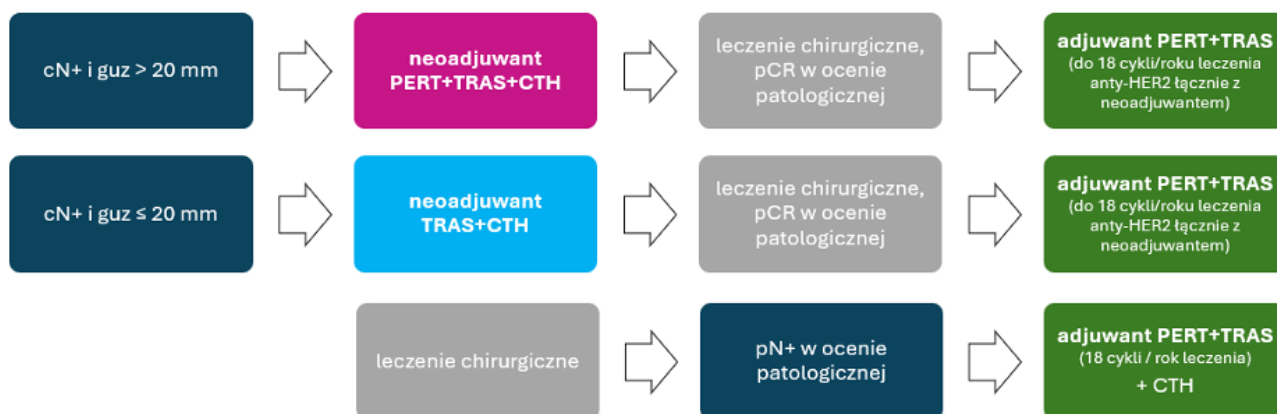
Źródło: ChPL Perjeta, projekt Programu lekowego B.9.FM.

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. Poniżej przedstawiono schemat leczenia zgodny z aktualnym stanem refundacyjnym.



Rysunek 1. Ścieżki leczenia na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego zgodnie z aktualnym stanem refundacji (źródło APD Wnioskodawcy)

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.



Rysunek 2. Ścieżki leczenia na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego – miejsce wnioskowanej interwencji (źródło APD Wnioskodawcy)

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>);
- National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/>)
- <https://www.tripdatabase.com>;

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.08.2026 r. Odnaleziono jedno wytyczne krajowe (PTOK 2020) oraz osiem zagranicznych (NCCN 2025/2026, ESMO 2024, NICE 2025, SEOM-GEICAM-SOLTI 2025, AGO 2025, EUSOMA-SIOG 2021, ASCO 2020).

Wytyczne wskazują, że u chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu, w szczególności przy zajęciu regionalnych węzłów chłonnych lub guzie ≥ 2 cm, zalecanym postępowaniem jest leczenie neoadjuwantowe z zastosowaniem trastuzumabu i pertuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Większość odnalezionych wytycznych zaleca kontynuację leczenia anty-HER2 przez łączny okres około 12 miesięcy. Jednocześnie w przypadku pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych rekomendowane lub zalecane jest dodanie pertuzumabu do trastuzumabu również w leczeniu adjuwantowym.

Innymi wymienianymi w wytycznych opcjami terapeutycznymi są trastuzumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią u chorych o niższym ryzyku nawrotu, trastuzumab emtanzyna (T-DM1) u pacjentów z chorobą resztkową po leczeniu neoadjuwantowym oraz neratynib w wybranych populacjach chorych z wysokim ryzykiem nawrotu. Wytyczne ASCO 2020 wskazują ponadto, że trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią jest zalecany u chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi z zajęciem węzłów chłonnych oraz u chorych bez zajęcia węzłów chłonnych z guzem >1 cm, a dodanie rocznego leczenia adjuwantowego pertuzumabem do schematu opartego na trastuzumabie można rozważyć szczególnie u pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych.

Odnalezione wytyczne są spójne i wskazują na zasadność stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu okołoperacyjnym pacjentów z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu, szczególnie w przypadku zajęcia regionalnych węzłów chłonnych.

Rekomendacje wymieniają zalecane substancje czynne i nie odnoszą się do formy podania, tj. podanie podskórne/dożylne, podanie w jednym produkcie/ jako dwa oddzielne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020	Rekomendacje ogólne dotyczące 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 trójjemnym oraz HER2+, a także w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu leczenia miejscowego (II, B). • Pooperacyjne leczenie systemowe należy, w miarę możliwości, rozpocząć w ciągu 4–6 tygodni od operacji (szczególnie w przypadku raka trójjemnego) (III, C). • Rodzaj 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 dotyczące terapii systemowej:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- W leczeniu okołoperacyjnym chorych z cechą HER2+ zaleca się skojarzenie CHT z leczeniem anti-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 anti-HER2 do 6 miesięcy (I, B). Trastuzumab należy podawać dożylnie co 3 tygodnie (w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg) lub podskórnie (w stałej dawce 600 mg co 3 tygodnie) (I, A). - Aby zmniejszyć ryzyko kardi toksyczności, zaleca się sekwencyjne stosowanie antracyklin i trastuzumabu, a w przypadku leczenia równoczesnego — zastosowanie schematów niezawierających antracyklin (TC, PC) (I, A). - U chorych otrzymujących sekwencyjne schematy zawierające antracykliny, a następnie taksoidy leczenie anti-HER2 należy rozpocząć równocześnie z rozpoczęciem stosowania taksoidów (I, B). - Leczenie anti-HER2 można stosować równocześnie z CHT niezawierającą antracyklin, na przykład skojarzeniem docetakselu i karboplatyny (I, B). U chorych z grupy wysokiego ryzyka w leczeniu przedoperacyjnym można rozważyć tzw. podwójną blokadę z użyciem trastuzumabu i pertuzumabu w skojarzeniu z CHT (I, B). - U chorych, u których po leczeniu przedoperacyjnym zawierającym skojarzenie CHT z trastuzumabem lub trastuzumabem i pertuzumabem nie uzyskano pCR, po operacji należy zastosować T-DM1 (I, A). - U chorych z cechą N+ w leczeniu pooperacyjnym 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 anti-HER2 bezpośrednio po zakończeniu CHT należy rozpocząć HT (II, B). - Nie ma przeciwwskazań do kojarzenia leczenia anti-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 anti-HER2 należy co 3 miesiące oceniać wydolność mięśnia sercowego (III, A). W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności serca należy przerwać leczenie anti-HER2 i zastosować standardowe leczenie farmakologiczne (III, B). <i>Jakość dowodów naukowych:</i> <i>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją;</i> <i>II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru);</i> <i>III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych;</i> <i>IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.</i> <i>Kategorie rekomendacji:</i> <i>A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce;</i> <i>B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce;</i> <i>C – wskazania określone indywidualnie.</i>
NCCN 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 dotyczące 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 Preferowane schematy: - zastosowanie przedoperacyjne lub uzupełniające: - Paklitaksel + trastuzumab - TCH (docetaksel/karboplatyna/trastuzumab)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	○ TCHP (docetaksel/karboplatyna/trastuzumab/pertuzumab) <i>(tylko w zastosowaniu przedoperacyjnym)</i> - tylko w zastosowaniu uzupełniającym: ○ <u>W przypadku braku choroby resztkowej po terapii przedoperacyjnej lub braku terapii przedoperacyjnej: Zakończyć do 1 roku terapii celowanej anty-HER2 za pomocą trastuzumabu [1] ± pertuzumabu. Jeśli w początkowej ocenie stopnia zaawansowania stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych, trastuzumab + pertuzumab [1]</u> ○ <u>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. Jeśli w początkowej ocenie stopnia zaawansowania stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych, trastuzumab + pertuzumab [1]</u> • Przydatne w określonych okolicznościach: - zastosowanie przedoperacyjne lub uzupełniające: ○ Docetaksel + cyklofosamid + trastuzumab ○ AC z następującym po nim T + trastuzumab (doksorubicyna/cyklofosamid, a następnie paklitaksel z trastuzumabem, różne schematy dawkowania) ○ AC z następującym po nim T + trastuzumab + pertuzumab (doksorubicyna/cyklofosamid, a następnie paklitaksel z trastuzumabem i pertuzumabem, różne schematy dawkowania) <i>(tylko w zastosowaniu przedoperacyjnym)</i> ○ Paklitaksel + trastuzumab + pertuzumab PCTP (paklitaksel/karboplatyna/trastuzumab/pertuzumab) <i>(tylko w zastosowaniu przedoperacyjnym)</i> - tylko w zastosowaniu uzupełniającym: ○ Neratynib ○ Ado-trastuzumab emtanzyna (T-DM1) • Inne zalecane schematy: zastosowanie przedoperacyjne lub uzupełniające: ○ AC z następującym po nim docetaksem + trastuzumab (doksorubicyna/cyklofosamid, a następnie docetaksel + trastuzumab) ○ AC z następującym po nim docetaksem + trastuzumab + pertuzumab (doksorubicyna/cyklofosamid, a następnie docetaksel + trastuzumab + pertuzumab) ○ Paklitaksel/karboplatyna + trastuzumab + pertuzumab <i>Wszystkie zalecenia zostały przypisane do kategorii 2A, o ile nie wskazano inaczej</i> <i>Sila rekomendacji:</i> <i>1 – oparta na dowodach wysokiej jakości (≥1 randomizowane badania III fazy lub wysokiej jakości metaanalizy), jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji.</i> <i>2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji.</i> <i>2B – oparta na dowodach niższej jakości, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji.</i> <i>3 – oparta na dowodach dowolnej jakości, znaczna niezgodność NCCN do zasadności stosowania interwencji.</i>
NCCN 2026	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 • Preferowane schematy: - zastosowanie przedoperacyjne lub uzupełniające: ○ TCHP (docetaksel/karboplatyna + trastuzumab + pertuzumab) - zastosowanie uzupełniające: ○ TCH (docetaksel/karboplatyna + trastuzumab)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	○ W przypadku braku choroby resztkowej po terapii przedoperacyjnej lub braku terapii przedoperacyjnej: Zakończyć do 1 roku terapii celowanej anty-HER2 za pomocą trastuzumabu [1] ± pertuzumab. Jeśli w początkowej ocenie stopnia zaawansowania stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych, pertuzumab + trastuzumab [1] ○ 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. Jeśli w początkowej ocenie stopnia zaawansowania stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych, pertuzumab + trastuzumab [1] ▪ Fam-trastuzumab derukstekan (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. • Przydatne w określonych okolicznościach: - zastosowanie przedoperacyjne lub uzupełniające: • Cyklofosamid/docetaksel + trastuzumab • AC, a następnie T (paklitaksel) + trastuzumab (różne schematy dawkowania) • AC, a następnie T + pertuzumab + trastuzumab (różne schematy dawkowania) • Taksan (paklitaksel lub docetaksel) + pertuzumab + trastuzumab - zastosowanie uzupełniające: • Neratynib • Ado-trastuzumab emtanzyna (T-DM1) • Paklitaksel + trastuzumab Inne zalecane: Zastosowanie przedoperacyjne lub uzupełniające: • AC, a następnie docetaksel + trastuzumab • AC, a następnie docetaksel + pertuzumab + trastuzumab • Karboplatyna/paklitaksel + pertuzumab + trastuzumab <i>Wszystkie zalecenia zostały przypisane do kategorii 2A, o ile nie wskazano inaczej</i> <i>Siła rekomendacji:</i> <i>1 – oparta na dowodach wysokiej jakości (≥1 randomizowane badania III fazy lub wysokiej jakości metaanalizy), jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji.</i> <i>2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji.</i> <i>2B – oparta na dowodach niższej jakości, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji.</i> <i>3 – oparta na dowodach dowolnej jakości, znaczna niezgodność NCCN do zasadności stosowania interwencji.</i>
ESMO 2024	Leczenie HER2-dodatniego wczesnego raka piersi • 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. <i>backbone</i>), 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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	uzupełniające: 12 tygodni paklitakselu oraz 1 rok trastuzumabu [III, B; wynik ESMO-MCBS v1.1: A; wynik ESCAT: I-A]. • U pacjentek ze stadiem 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]. • W przypadku zajęcia węzłów chłonnych, należy zdecydowanie rozważyć dodanie pertuzumabu do trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym, niezależnie od stanu receptorów hormonalnych (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]. Poziom dowodu: <i>I – dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności.</i> <i>II – niewielkie badania randomizowane lub duże badania randomizowane, w których podejrzewa się obecność błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność.</i> <i>III – badania prospektywne kohortowe.</i> <i>IV – badania retrospektywne kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (ang. case-control).</i> <i>V – badania bez grup kontrolnych, raporty przypadków, opinie ekspertów.</i> Siła rekomendacji: <i>A – silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, stanowczo rekomendowane.</i> <i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie rekomendowane.</i> <i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (działania niepożądane, koszty itp.), rekomendowane opcjonalnie.</i> <i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, nierekomendowane.</i> <i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, stanowczo nierekomendowane</i> MCBS: Wynik 5 punktów w skali ESMO-MCBS to najwyższa ocena, jaką może uzyskać lek stosowany w przypadku chorób nieuleczalnych. Wynik 4 i 5 świadczy o istotnej korzyści. Im niższy wynik tym niższa korzyść. ESCAT – odnosi się tylko do zmian genomowych: <i>I-A – dopasowanie zmiany do leku wiąże się z lepszym wynikiem, a dowody z randomizowanych badań klinicznych pokazują, że dopasowanie zmiany do leku w określonym typie nowotworu skutkuje klinicznie istotną poprawą punktu końcowego dotyczącego przeżycia.</i> <i>I-B – dopasowanie leku do zmiany wiąże się z lepszym wynikiem, a dowody z prospektywnych, nierandomizowanych badań klinicznych pokazują, że dopasowanie leku do zmiany w określonym typie nowotworu skutkuje klinicznie istotną korzyścią, zgodnie z definicją ESMO-MCBS v1.1.</i> <i>I-C – dopasowanie leku do zmiany wiąże się z lepszym wynikiem leczenia, a dowody pochodzą z badań klinicznych dotyczących różnych typów nowotworów lub badań klinicznych koszyka wykazują korzyści kliniczne związane z dopasowaniem leku do zmiany, przy czym podobne korzyści obserwowano w różnych typach nowotworów.</i> <i>II-B – dopasowanie leku do zmiany wiąże się z aktywnością przeciwnowotworową, a dowody z prospektywnych badań klinicznych pokazują, że dopasowanie leku do zmiany w określonym typie nowotworu skutkuje zwiększoną reakcją w przypadku leczenia dopasowanym lekiem, jednak obecnie nie ma dostępnych danych na temat punktów końcowych dotyczących przeżycia.</i> <i>III-A – podejrzewa się, że dopasowanie leku do zmiany poprawia wyniki u chorych ze specyficzną zmianą, ale w innym typie nowotworu, przy ograniczonych lub brakujących dowodach klinicznych dostępnych dla określonego typu nowotworu lub szeroko w różnych typach nowotworu.</i>
NICE 2025	Leczenie neoadjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi • 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. • 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. 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. • 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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	wyłącznie w przypadku choroby z zajęciem węzłów chłonnych. Pełne szczegóły znajdują się w wytycznych dotyczących pertuzumabu. - 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. - 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. - 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. - Neratynib jest zalecany jako opcja w wytycznych oceny technologii medycznych NICE do przedłużonego leczenia adjuwantowego wczesnego raka piersi z dodatkimi receptorami hormonalnymi i HER2-dodatniego u niektórych pacjentów, którzy zakończyli terapię adjuwantową opartą na trastuzumabie mniej niż 1 rok temu. <i>Poziom i siła dowodów: brak</i>
SEOM-GEICAM-SOLTI 2025	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/karboblatyny [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, karboblatyna i trastuzumab (TCH) [I, A]. - W przypadku guzów HER2-dodatnich w stopniu I, bez zajęcia węzłów chłonnych, należy rozważyć monoterapię cotygodniowym paklitakselem 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]. <i>Poziom dowodu:</i> <i>I – dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędów) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności.</i> <i>II – niewielkie badania randomizowane lub duże badania randomizowane, w których podejrzewa się obecność błędów systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność.</i> <i>III – badania prospektywne kohortowe.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>IV – badania retrospektywne kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (ang. case-control).</i> <i>V – badania bez grup kontrolnych, raporty przypadków, opinie ekspertów.</i> <i>Sila rekomendacji:</i> <i>A – silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, stanowczo rekomendowane.</i> <i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie rekomendowane.</i> <i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (działania niepożądane, koszty itp.), rekomendowane opcjonalnie.</i> <i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, nie rekomendowane.</i> <i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, stanowczo nie rekomendowane.</i>
AGO 2025	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) - Niskie ryzyko: Trastuzumab (do dopełnienia 12 miesięcy) [2a; C; ++] Wysokie ryzyko (cN+): trastuzumab + pertuzumab (do dopełnienia 12 miesięcy) [2b; C; +] - 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): - T-DM1 (trastuzumab emtanzyna) [1b; B; ++] trastuzumab + pertuzumab (do dopełnienia 12 miesięcy) [2b; C; +]; - dotatkowa 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 trastuzumab + pertuzumab w przypadku cech pN+ (patologicznie zajęte węzły chłonne) [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: - paklitakselem / docetakselem po schemacie AC / EC [1a; A; ++] - P (paklitakselem) q1w (raz w tygodniu) x 12 w stadium pT < 2 cm, pN0 [2b; B; +] - docetakselem i karboplatiną [1b; A; +] - trastuzumab + pertuzumab podawane jednocześnie z: - paklitakselem q1w (lub docetakselem q3w) po schemacie EC / AC [1b; B; ++] - docetakselem + karboplatiną [1b; B; ++] - taksanami w dawkach zagęszczonych (dose-dense) [2b; B; +] radioterapia jednocześnie z trastuzumabem / pertuzumabem [1a; A; ++]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Poziom dowodów: 1a – metaanalizy randomizowanych badań klinicznych (RCT) 1b – pojedyncze randomizowane badanie kliniczne 2a – metaanalizy badań nierandomizowanych 2b – pojedyncze badania kohortowe lub niższej jakości RCT 3a – metaanalizy badań kliniczno-kontrolnych 3b – pojedyncze badania kliniczno-kontrolne 4 – serie przypadków i badania obserwacyjne o ograniczonej jakości 5 – opinie ekspertów i doświadczenie kliniczne Siła rekomendacji: A – silna rekomendacja B – umiarkowana rekomendacja C – słaba rekomendacja D – brak rekomendacji lub bardzo ograniczone dowody Ocena ekspercka: ++ – zdecydowanie zalecane + – zalecane +/- – brak jednoznacznego stanowiska -- – niezalecane --- – zdecydowanie niezalecane
EUSOMA-SIOG 2021	Neoadjuwantowa terapia systemowa 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 $\geq 0,5$ cm [poziom 2]. • 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 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 [poziom 4]. • Krótsze kursy terapii anty-HER2 można rozważyć u starszych pacjentów z małymi guzami bez zajęcia węzłów chłonnych lub w przypadku współistniejących problemów kardiologicznych (poziom 2). Poziom dowodów: Poziom 1 wymaga, aby w zbiorze badań znalazło się co najmniej jedno randomizowane badanie kontrolowane (RCT), charakteryzujące się ogólnie dobrą jakością i spójnością oraz potwierdzające zalecenie kliniczne. Poziom 2 wymaga dobrze zaprojektowanych quasi-eksperymentalnych badań klinicznych, ale nie wymaga obecności badań RCT. Poziom 3 wymaga dobrze zaprojektowanych badań opisowych. Poziom 4 wymaga opinii ekspertów, szczególnie w przypadku braku odpowiednich badań klinicznych o dobrej jakości.
ASCO 2020	Rekomendacje dot. leczenia adjuwantowego • 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 emtanzyną, chyba że wystąpi nawrót choroby lub niemożliwa do opanowania toksyczność [Typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna]. • 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 (node-negative) (> 1 cm). Terapię trastuzumabem można rozważyć

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	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. <i>Jakość dowodów:</i> Wysoka - pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego; Umiarkowana - umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni; Niska - ograniczona pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt może być znacząco różny; Bardzo niska – brak pewności co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego. <i>Siła rekomendacji:</i> Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub odwrotnie, w obrębie całej populacji pacjentów, dla których przeznaczone jest zalecenie. Czynniki decydującymi o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i szkody, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów.

AGO - German Gynecological Oncology Group; EUSOMA-SIOG - European Society of Breast Cancer Specialists - International Society of Geriatric Oncology; ASCO - American Society of Clinical Oncology; ESMO - European Society for Medical Oncology; NCCN - National Comprehensive Cancer Network; PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; SEOM-GEICAM-SOLTI - Spanish Society of Medical Oncology - Spanish Breast Cancer Research Group - SOLTI Breast Cancer Research Group;

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Trastuzumab	tak	Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz rekomendacjami finansowymi jako komparator wskazano trastuzumab.	Komparator prawidłowy

Informacje zawarte w wytycznych klinicznych wskazują, że leczenie trastuzumabem oraz trastuzumabem w skojarzeniu z pertuzumabem jest pozycjonowane w podobny sposób w leczeniu adjuwantowym, u dorosłych chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy. Aktualnie trastuzumab jest jedyną opcją leczenia adjuwantowego w omawianym wskazaniu. Dodatkowo pacjenci w grupie interwencji i komparatora stosują chemioterapię (3-6 cykli), ale tylko jeśli nie była stosowana w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli z miejscowo potwierdzonym histologicznie inwazyjny rakiem 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 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).	- 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, - 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 (niestandardowym) leczeniu neoadjuwantowym	Brak

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	- 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	- 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 strategię deeskalacyjną - pertuzumab stosowany wyłącznie neoadjuwantowo lub populacja mieszana (część pacjentek nieleczona adjuwantowo pertuzumabem) lub brak wyników obejmujących fazę pooperacyjną leczenia	Brak
Komparatory	- 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 okołooperacyjnym 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.	Postępowanie w grupie kontrolnej inne niż w grupie interwencji (jedyna różnica pomiędzy grupami powinna polegać na braku pertuzumabu w leczeniu anty-HER2).	Brak
Punkty końcowe	- 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)	- wyniki dotyczące wyłącznie przedoperacyjnego etapu leczenia (neoadjuwantu): odpowiedź patologiczna (tpCR) / choroba resztkowa (RD), odpowiedź kliniczna lub radiologiczna guza na leczenie - bezpieczeństwo wyłącznie leczenia neoadjuwantowego - farmakokinetyka/farmakodynamika leków	Brak

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	- 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.	- 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	
Typ badań*	- 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	- badania przedkliniczne (modele zwierzęce, badania in vitro, in silico) - opisy przypadków - analizy ekonomiczne - badania nieopublikowane (brak pełnotekstowego artykułu) - opracowania wtórne - nie uwzględniano doniesień konferencyjnych poprzedzających artykuł pełnotekstowy, nie zawierających nowych/dodatkowych wyników w stosunku do publikacji pełnotekstowej	Brak
Inne kryteria	-	-	-

*w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 badania, w tym:

- 2 badania z randomizacją:
 - badanie APHINITY: P+T+CTH (pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia) vs PBO+T+CTH (placebo + trastuzumab + chemioterapia) wyłącznie w leczeniu pooperacyjnym (leczenie adjuwantowe);
 - badanie CT bez grupy kontrolnej PEONY: P+T+CTH vs PBO+T+CTH w leczeniu przedoperacyjnym (leczenie neoadjuwantowe), a następnie po leczeniu operacyjnym (postneoadjuwantowe);
- 1 badanie kliniczne bez randomizacji i grupy kontrolnej BERENICE: P+T+CTH CTH w leczeniu przedoperacyjnym (leczenie neoadjuwantowe), a następnie po leczeniu operacyjnym (postneoadjuwantowe);
- 1 badanie obserwacyjne RWD z grupą kontrolną, retrospektywne NeoPearl: P+T+CTH vs T+CTH w leczeniu przedoperacyjnym (leczenie neoadjuwantowe), a następnie po leczeniu operacyjnym (postneoadjuwantowe) (*Fabbri 2023*).

Z uwagi na brak pierwotnych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia dla oceny efektywności klinicznej terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem w postaci preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach, w postaci do wstrzyknięć podskórnych (SC-FDC; produkt leczniczy Phesgo) w leczeniu adjuwantowym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z obecnością przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych Wnioskodawca przeprowadził dodatkowy przegląd

uzupełniający, aby porównać postać SC-FDC z terapią produktami jednoskładnikowymi. Do przeglądu włączono 2 pierwotne badania z randomizacją:

- badanie FeDeriCa (*Tan 2021, Wang 2021 Im 2021, Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854, Swain 2023*) w którym porównywano terapię anty-HER2 pertuzumabem (P) w skojarzeniu z trastuzumabem (T) prowadzoną z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego (FDC, ang. *Fixed-Dose Combination*) do wstrzyknięć podskórnych (SC-FDC-PT) z terapią prowadzoną z wykorzystaniem dwóch odrębnych produktów leczniczych, przeznaczonych do wlewów dożylnych (IV-P+T);
- badanie PHranceSCa (*O'Shaughnessy 2021a, O'Shaughnessy 2025, O'Shaughnessy 2023, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112, Swain 2023*) w którym porównywano terapię anty-HER2 pertuzumabem (P) w skojarzeniu z trastuzumabem (T) prowadzoną z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego (FDC – ang. *Fixed-Dose Combination*) do wstrzyknięć podskórnych (SC-FDC-PT) z terapią prowadzoną z wykorzystaniem dwóch odrębnych produktów leczniczych, przeznaczonych do wlewów dożylnych (IV-P+T).

Dodatkowo włączono do przeglądu 6 opracowań wtórnych: *Alhussein 2021, Chen 2019, Giffoni de Mello Moraes Mata 2023, Kerr 2022, Li 2020, Yu 2020*.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Embase (via Ovid) oraz Cochrane, z zastosowaniem haseł dotyczących leków Phesgo oraz Perjera we wnioskowanym wskazaniu. Analitycy Agencji nie odnaleźli innych badań poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
APHINITY (<i>von Minckwitz 2017, Piccart 2021, Loibl 2024, de Azambuja 2023, Bines 2020, Bines 2021, Swain 2023, Lambertini 2022 i Gelber 2022, a także doniesienie konferencyjne Loibl 2025 oraz dane z dokumentów EPAR 2018, NCT01358877 i EU-CTR 2010-022902-41; NCT01358877</i>) Źródło finansowania: Hoffmann-La Roche/Genentech	Badanie kliniczne, prospektywne z randomizacją. Liczba ośrodków: 549 ośrodków w 43 krajach (w tym 6 w Polsce) Randomizacja: Randomizacja została przeprowadzona przy użyciu systemu internetowego. Użyto procedury randomizacji z permutacją w blokach z zastosowaniem czynników stratyfikacji: stan węzłów chłonnych (brak zajętych węzłów i guz ≤ 1 cm, brak zajętych węzłów i guz > 1 cm, 1-3 zajęte węzły lub ≥ 4 zajęte węzły chłonne), rodzaj chemioterapii adjuwantowej (z lub bez antracyklin), stan receptorów	Interwencja badana: pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią (P+T+CTH). Interwencja kontrolna: placebo (celem utrzymania zaślepienia pertuzumabu) w skojarzeniu z trastuzumabem oraz z chemioterapią (PBO+T+CTH). Schematy leczenia były stosowane w ramach terapii adjuwantowej, która była zaplanowana na maksymalnie 18 cykli w ciągu roku, według następującego dawkowania: • pertuzumab/placebo - 840 mg - dawka nasycająca i.v., następnie 420 mg - i.v. co 3 tygodnie; • trastuzumab - 8 mg/kg masy ciała jako dawka nasycająca i.v., następnie 6 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie. Leczenie anty-HER2 wprowadzano wraz z pierwszym cyklem	Kryteria włączenia: • Nieprzerzutowy operacyjny pierwotny inwazyjny rak piersi, który został potwierdzony histologicznie. • Guz odpowiednio usunięty metodą amputacji lub operacji oszczędzającej piersi: ◦ w przypadku operacji oszczędzającej piersi marginesy wyciętego guza muszą być histologicznie wolne od komórek raka inwazyjnego i raka przewodowego in situ (DCIS). W przypadku marginesów zajętych, pacjentka musiała być poddana reoperacji. Jeśli po reoperacji marginesy wciąż były nacieczone komórkami nowotworu, pacjentka przed włączeniem do badania musiała być poddana amputacji piersi. W przypadku marginesów zajętych przez zrazikowego raka in situ (LCIS) dodatkowa resekcja nie była wymagana, ◦ w przypadku amputacji piersi margines	Pierwszorzędowy: • czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS, z ang. invasive-disease-free survival) – zdefiniowany jako czas od procesu randomizacji aż do wystąpienia choroby inwazyjnej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Drugorzędowe: • całkowite przeżycie (OS, z ang. overall survival); • przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. disease-free survival) • przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, w tym drugi rak niebędący rakiem piersi; • okres wolny od wznowy (RFI, z ang. relapse-free interval); • okres wolny od wznowy odległej (DRFI, z ang. distant-relapse-free interval); • okres wolny od raka piersi (BCFI, z ang.

	hormonalnych guza (ER-ujemny i PgR-ujemny lub ER-/PgR-dodatni), region geograficzny (USA, Kanada/Europa Zachodnia/Australa i Nowa Zelandia/Afryka Południowa, Europa Wschodnia, Azja- lub Pacyfik lub Ameryka Łacińska) i wersja protokołu obowiązującego przy włączaniu pacjentki (pierwotny A lub zmodyfikowany B) Zaślepienie: podwójne Typ hipotezy: superiority Okres obserwacji: Maksymalna mediana okresu obserwacji przy analizie końcowej OS: 11,3 lata (zakres: 0-12,9). Obserwacja chorych po leczeniu co 3 miesiące przez 2 lata, następnie co 6 miesięcy od 3 do 5 roku obserwacji, potem co roku od 5 do 10 roku obserwacji.	chemioterapii zawierającej taksan. Chore otrzymywały chemioterapię w jednym z 3 poniżej wymienionych schematów: Schemat 1: - fluororacyl (500-500 mg/m²) + epirubicyna (90-120 mg/m²) /doksorubicyna (50 g/m²) + cyklofosfa-mid (500-600 mg/m²) 3 lub 4 cykle co 3 tygodnie, następnie: - docetaksel (100 mg/m² przez 3 lub 4 cykle co 3 tygodnie lub 75 mg/m² przez 1 cykl, w kolejnych cyklach 100 mg/m² lub 75 mg/m² przez 4 cykle)/paklitaksel (80 mg/m² wraz w tygodniu przez 12 tygodni) Schemat 2: - cyklofosfamid (500-600 mg/m²) + doksorubicyna (60 mg/m²)/epirubicyna (90-120 mg/m²) 4 cykle co 3 tygodnie lub co 2 tygodnie, następnie: - docetaksel (100 mg/m² przez 3 lub 4 cykle co 3 tygodnie lub 75 mg/m² przez 1 cykl, w kolejnych cyklach 100 mg/m² lub 75 mg/m² przez 4 cykle)/paklitaksel (80 mg/m² wraz w tygodniu przez 12 tygodni) Schemat 3: - docetaksel (75 mg/m²)/karboplatyna (do 900 mg/m²) 6 cykli co 3 tygodnie Pacjenci z guzami ze stwierdzonymi receptorami hormonalnymi byli poddawani terapii hormonalnej po zakończonej chemioterapii przez co najmniej 5 lat. Radioterapię stosowano w przypadku wskazań klinicznych po zakończeniu chemioterapii, razem z leczeniem anti-HER2.	chirurgiczny musiał być makroskopowo wolny od nacieku nowotworowego, zajęcie jedynie mikroskopowe było dopuszczalne. - Odpowiedni stan zaawansowania w klasyfikacji pTNM (patologiczna klasyfikacja TNM): - W przypadku pacjentek z zajęciem węzłów chłonnych (pN $\geq$ 1) włączano guzy o każdym rozmiarze (poza T0). - W przypadku pacjentek bez zajęcia węzłów chłonnych stosowano dodatkowe kryteria włączenia: - rozmiar guza > 1 cm lub - rozmiar guza > 0,5 cm i $\leq$ 1 cm i spełnione co najmniej jedno kryterium spośród: stopień histologiczny/jądro wy 3, negatywny stan receptorów estrogenowych i progesteronowych lub wiek < 35 lat (założono, że odsetek pacjentek z guzem o rozmiarze $\leq$ 1 cm musi stanowić < 10% całkowitej populacji badania); - Rak piersi z nadekspresją HER2 potwierdzoną laboratoryjnie. W przypadku pacjentek z synchronicznym rakiem inwazyjnym w drugiej piersi, zmiana w drugiej piersi również musiała być HER2-dodatnia. - Znany stan receptorów estrogenowych i progesteronowych guza. - Odstęp czasowy między operacją a pierwszą dawką chemioterapii nie może być dłuższy niż 8 tygodni (wszystkie procedury, łącznie z randomizacją, muszą zostać wykonane w tym czasie), a między randomizacją a pierwszym cyklem chemioterapii – nie dłuższy niż 7 dni. - ECOG 0 lub 1. - Frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq$ 55% zmierzona w badaniu echokardiograficznym (preferowane) lub w wentrykulografii radioizotopowej (z ang. multigated acquisition [MUGA] scan). - Wiek $\geq$ 18 lat. - Ukończenie wszystkich wymaganych wstępnych badań laboratoryjnych i radiologicznych.	breast cancer-free interval); - bezpieczeństwo (z ang. safety); - jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, z ang. health-related quality of life).
--	---	--	--	---

			- Kobiety w wieku rozrodczym i partnerzy kobiet w wieku rozrodczym musieli wyrazić zgodę na stosowanie skutecznej antykoncepcji przez cały okres trwania badania i przez co najmniej 7 miesięcy od ostatniej dawki badanej terapii. - Pisemnie wyrażona świadoma zgoda na udział w badaniu.	
PEONY (NCT02586025; Shao 2020, Huang 2024) Źródło finansowania: F. Hoffmann-La Roche Ltd.	Wieloośrodkowe, azjatyckie, badanie kliniczne III fazy z randomizacją, kontrolowane placebo, z podwójnym zaślepieniem, w układzie grup równoległych Liczba ośrodków: 23 azjatyckie ośrodki (Chiny, Tajwan, Republika Korei, Tajlandia) Zaślepienie: podwójne Randomizacja: 2:1 Typ hipotezy: superiority Okres obserwacji: Analiza pierwotna – DCO: 23.10.2017, analiza wyników bezpośrednio po zakończeniu fazy neoadjuwantowej i operacji chirurgicznej u wszystkich 329 pacjentek – wyniki nie uwzględnione w raporcie Analiza końcowa (wyniki długoterminowe EFS/DFS/OS) – 5 lat obserwacji; DCO: 30.07.2021, media-na FU dla całej populacji ITT ok. 63 mies.; 62,9 mies. (zakres: 1,3-70,1) w grupie z pertuzumabem i 62,3 mies. (zakres: 1,0-69,4) w grupie placebo	Interwencja badana: • pertuzumab – produkt Perjeta; dożylnie (IV); dawka nasycająca 840 mg, następnie dawka podtrzymująca 420 mg • trastuzumab – produkt Herceptin; dożylnie (IV); dawka nasycająca 8 mg/kg mc., następnie dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc. • CTH (chemioterapia): docetaksel – dożylnie (IV); dawka 75 mg/m² pc.. 1. Terapia neoadjuwantowa: 4 cykle • P+T+CTH: Pertuzumab (P) – produkt Perjeta, IV, dawka nasycająca 840 mg (loading dose), następnie dawka podtrzymująca 420 mg q3w + Trastuzumab (T) – produkt Herceptin, IV, dawka nasycająca 8 mg/kg mc., następnie dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc. q3w+ Docetaksel, IV, dawka 75 mg/m² pc. q3w • PBO+T+CTH: Placebo (PBO) q3w, IV: Trastuzumab (T) – produkt Herceptin, dawka nasycająca 8 mg/kg mc., następnie dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc. q3w + Docetaksel, dawka 75 mg/m² pc. q3w 2. Operacja. 3. Terapia adjuwantowa: CTH, 3 cykle (cykle 5-7) (standardowy schemat chemioterapii): • FEC: fluorouracyl, epirubicyna i cyklofosfamid, IV, q3w, • 5-fluorouracyl, dawka 500-600 mg/m² pc, • Epirubicyna, dawka 90-120 mg/m² pc, • Cyklofosfamid, dawka 500-600 mg/m² pc. 4. Terapia adjuwantowa: anti-HER2, 13 cykli • Pertuzumab (P), IV, dawka nasycająca 840	Kryteria włączenia: • Podpisany formularz świadomej zgody. • Wiek ≥18 lat. • Wczesny rak piersi spełniający następujące kryteria: ○ Potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi o rozmiarze guza pierwotnego >2 cm (według standardowej lokalnej techniki oceny). ○ Stadium w momencie zgłoszenia: wczesne stadium (T2-3, N0-1, M0) lub miejscowo zaawansowane (T2-3, N2 lub N3, M0; T4, dowolne N, M0). • HER2-dodatni rak piersi potwierdzony przez wyznaczone przez sponsora laboratorium centralne, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) w >10% komórek lub amplifikacja genu HER2 (stosunek sygnałów genu HER2 do sygnałów centromeru 17 ≥2,0) w badaniu hybrydyzacji in situ (ISH). • Znany status receptorów hormonalnych (receptor estrogenowy [ER] i receptor progesteronowy [PgR]). • Stan sprawności według skali ECOG ≤1. • Ukończenie wszystkich niezbędnych podstawowych badań laboratoryjnych i radiologicznych przed randomizacją. • LVEF ≥55% w badaniu ECHO lub MUGA. • W przypadku kobiet, które nie są po menopauzie (≥ 12 miesięcy braku miesiączki) lub nie są bezpłodne chirurgicznie: zgoda na zachowanie abstynencji seksualnej lub stosowanie jednej wysoce skutecznej niehormonalnej metody antykoncepcji (lub dwóch skutecznych metod niehormonalnych) w okresie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku.	Pierwszorzędowy: • tpCR – całkowita patologiczna odpowiedź, ocena IRC – def. jako brak inwazyjnych komórek nowotworu w piersi lub rak in situ w piersi i wszystkich węzłach chłonnych po zakończeniu terapii neoadjuwantowej i zabiegu chirurgicznego (tj. ypT0/is, ypN0 zgodnie z obecnym systemem klasyfikacji AJCC) – analiza po leczeniu neoadjuwantowym – wyniki etapu nieuwzględnianego w raporcie Drugorzędowe: • tpCR w ocenie lokalnej • EFS – def. jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby przed operacją (wg kryteriów RECIST v 1.1, z wyłączeniem choroby in situ po stronie przeciwległej), nawrotu choroby po operacji (miejscowy, regionalny, odległy lub po stronie przeciwległej, drugi pierwotny rak inny niż piers) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny • DFS – def. jako czas od operacji do pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby po operacji (lokalnego, regionalnego, odległego lub przeciwstronnego, drugiego pierwotnego nowotworu innego

		mg (loading dose), następnie dawka podtrzymująca 420 mg q3w, Trastuzumab (T), IV, dawka nasycająca 8 mg/kg mc., następnie 6 mg/kg mc. q3w Placebo (PBO) q3w, IV, Trastuzumab (T), IV, dawka nasycająca 8 mg/kg mc., następnie dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc. q3w	- W przypadku mężczyzn: zgoda na stosowanie rzetelnych i skutecznych metod antykoncepcji w okresie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku. - Zdolność do przestrzegania protokołu badania, w ocenie badacza.	niż rak piersi) lub zgonu z dowolnej przyczyny - OS – przeżycie całkowite – def. jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny - bezpieczeństwo.
BERENICE (Dang 2022, Swain 2018; doniesienia konferencyjne: Dang 2021 dane z rejestrów badań klinicznych: NCT02132949) Źródło finansowania: Hoffmann-La Roche	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji, 2-kohortowe (2 równoległe kohorty) Liczba ośrodków: 75 ośrodków (12 krajów, w tym w Polsce) Typ hipotezy: brak hipotezy Okres obserwacji: Analiza główna (DCO: 03.03.2016; Swain 2018): mediana FU (IQR): kohorta A (ddAC→PXL+P+T): 14,5 (13,9; 15,5) mies., kohorta B (FEC→DXL+P+T): 15,1 (14,5; 15,8) mies. [data odcięcia w dniu leczenia chirurgicznego ostatniej pacjentki, wyniki wyłącznie z etapu przedoperacyjnego] Analiza po zakończeniu leczenia adjuwantowego przez wszystkie pacjentki (DCO: 07.01.2017 r.; Dang 2022): mediana FU: bd. Analiza końcowa (DCO: 25.08.2020 r.; Dang 2022): mediana FU (95% CI): 64,5 (64,1; 64,9) mies.	Kohorta A (ddAC→PXL+P+T) – schemat ddAC (q2w) x4 → PXL (qw) x12 - doksorubicyna (A): 60 mg/m² IV - cyklofosfamid (C): 600 mg/m² I - paklitaksel (PXL): 80 mg/m² IV Kohorta B (FEC→DXL+P+T) – schemat FEC (q3w) x4 → DXL (q3w) x4 - fluorouracyl (F): 500 mg/m² IV - epirubicyna (E): 100 mg/m² IV - cyklofosfamid (C): 600 mg/m² IV - docetaksel (DXL): 75 mg/m² – 100 mg/m² IV Leczenie wspólne dla obu ww. kohort: Neoadjuwant: P+T (q3w) x4, w cyklach 5-8 (równoległe z taksanem): - pertuzumab (P): 840 mg (dawka nasycająca) → 420 mg IV (dawka podtrzymująca) - trastuzumab (T): 8 mg/kg (dawka nasycająca) → 6 mg/kg IV (dawka podtrzymująca) Leczenie chirurgiczne: po 8 cyklach leczenia przedoperacyjnego, mastektomia lub BCS, zgodnie z rutynową praktyką w ośrodkach Leczenie pooperacyjne (adjuwant): P+T (q3w) x13, do ukończenia łącznie 17 cykli / 1 roku leczenia anty-HER2 - pertuzumab (P): 420 mg IV - trastuzumab (T): 6 mg/kg IV +/- HT, +/-RTH – odpowiednio do wskazań i miejscowych zaleceń)	Kryteria włączenia: - Kobiety i mężczyźni z potwierdzonym histologicznie rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego, jednostronnego, inwazyjnego raka piersi. W przypadku uczestniczek z zapalnym rakiem piersi wymagana możliwość wykonania biopsji gruboigłowej. - Guz pierwotny o średnicy >2 cm lub o średnicy > 5 mm z zajęciem węzłów chłonnych (klinicznie, w badaniu obrazowym lub cytologicznym/histopatologicznym) - Status HER2-dodatni nowotworu zweryfikowany centralnie za pomocą badania immunohistochemicznego lub hybrydyzacji in situ. - Dostępność próbki tkanki nowotworowej. - Brak wcześniejszego leczenia (w ciągu 5 lat) i biopsji wycinającej / wycięcia guza pierwotnego. - Wartość wyjściowa LVEF ≥55%. - Stan sprawności wg ECOG ≤1. ≥4 tygodnie od przebycia poważnego zabiegu chirurgicznego (niezwiązanego z rakiem piersi) i pełny powrót do zdrowia. - Zgoda na stosowanie skutecznej antykoncepcji (w przypadku chorych w wieku rozrodczym).	Pierwszorzędowe: - Bezpieczeństwo kardiologiczne (z ang. cardiac safety) – występowanie niewydolności serca w klasie NYHA III lub IV oraz zmniejszenia wartości LVEF o ≥10 p.p. względem wartości wyjściowej do <50% (w badaniu ECHO lub MUGA) w okresie leczenia neoadjuwantowego - Zdarzenia niepożądane (AEs, z ang. adverse events), występujące w trakcie trwania badania – ocena stopnia nasilenia wg kryteriów NCI-CTCAE v 4.0 (z ang. National Cancer Institute–Common Terminology Criteria for Adverse Events) Drugorzędowe: - AEs występujące w trakcie leczenia neoadjuwantowego - Bezpieczeństwo kardiologiczne w trakcie leczenia adjuwantowego i TFFU - Skuteczność: - Całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR; z ang. total pathologic Complete Response) - Odpowiedź kliniczna - Przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego o pierś (BCS; z ang. Breast Conserving Surgery) - Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS; z

		Inne terapie: G-CSF – opcjonalnie, zgodnie z miejscowymi zaleceniami.		ang. Event-Free Survival) ○ Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS; z ang. Invasive Disease-Free Survival) ○ Przeżycie całkowite (OS)
NeoPearl (Fabbri 2023) Źródło finansowania: brak	Wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną, prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, z ang. real-world data) Liczba ośrodków: 17 (Włochy) Typ hipotezy: superiority Okres obserwacji: DCO: 20.09.2022; mediana FU 59,5 mies. (95% CI: 53,2; 65,9)	Etap leczenia neoadjuwantowego (przedoperacyjnego) (2-8 cykli chemioterapii i terapii celowanej na HER2) • Pertuzumab (P) + Trastuzumab (T) – podwójna blokada HER2+ Chemioterapia (CTH): taksan (docetaksel lub paklitaksel) +/-antracyklina lub karboplatyna • Trastuzumab (T)+ Chemioterapia (CTH): taksan (docetaksel lub paklitaksel) +/-antracyklina lub karboplatyna Pertuzumab: podawany dożylnie (IV), dawka nasycająca 840 mg, a następnie dawka podtrzymująca 420 mg co 21 dni Trastuzumab: podawany dożylnie (IV) w dawce nasycającej 8 mg/kg mc., a następnie dawka 6 mg/kg mc. co 21 dni (lub w schemacie tygodniowym: 4 mg/kg mc. dawka nasycająca, potem 2 mg/kg mc.). Etap chirurgiczny. Etap leczenia adjuwantowego (pooperacyjnego) Kontynuacja wcześniejszej terapii anty-HER2 Czas trwania: łącznie do 1 roku (około 18 cykli łącznie z etapem przedoperacyjnym) • Pertuzumab + Trastuzumab +/-CTH (antracyklina) • Trastuzumab +/-CTH (antracyklina) Terapie wspomagające: Radioterapia: Stosowana zgodnie z lokalnymi standardami ośrodków (obowiązkowa po operacjach oszczędzających). Hormonoterapia: U pacjentek z dodatnim statusem receptorów steroidowych (ER+ i/lub PgR+) wdrażano leczenie hormonalne (np.	Kryteria włączenia: • Wiek ≥18 lat. • Inwazyjny rak piersi o udokumentowanym histologicznie statusie HER2-dodatnim. • Miejscowo zaawansowana choroba (stadium II lub III, wg kryteriów AJCC 8 edycja) [Ocena stopnia zaawansowania choroby obejmowała obrazowanie piersi metodą rezonansu magnetycznego przed i po zakończeniu chemioterapii neoadjuwantowej]. • Otrzymanie ≥2 i max 8 cykli chemioterapii neoadjuwantowej ukierunkowanej na HER2. • Odpowiednia przedoperacyjna ponowna ocena kliniczna przed zakwalifikowaniem do interwencji chirurgicznej piersi. • Udokumentowana wyjściowa oraz polekowa ocena frakcji wyrzutowej lewej komory mięśnia sercowego (LVEF). • Od marca 2019 roku pacjentki z resztkową chorobą inwazyjną po chemioterapii neoadjuwantowej mogły również otrzymywać trastuzumab emtanzynę (T-DM1).	Pierwszorzędowe: • tpCR, zdefiniowana jako brak resztkowego inwazyjnego lub in situ guza w piersi (ypT0/Tis) i węzłach chłonnych pachowych (ypN0) po operacji – punkt nie uwzględniany w raporcie; • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), mierzone od dnia resekcji chirurgicznej do nawrotu choroby, wystąpienia przerzutów lub zgonu z dowolnej przyczyny, w populacji ogólnej. Drugorzędowe: • bezpieczeństwo (w szczególności toksyczność).

		tamoksyfen lub inhibitory aromatazy).		
--	--	--	--	--

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 17.9 AKL wnioskodawcy. Badania wtórne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 3 AKL wnioskodawcy. Charakterystykę badań porównujących postać SC-FDC przedstawiono w rozdziale 17.1.7.1. AKL Wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook (narzędzie RoB 2.0).

Wszystkie włączone badania z randomizacją charakteryzował niski poziom ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, które zostały zweryfikowane przez analityków Agencji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Szczegóły dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego badań znajdują się w rozdziale 17.2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 10. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach APHINITY i PEONY na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji

Domena	Ocena ryzyka	
	APHINITY	PEONY
Proces randomizacji	niskie	niskie
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	niskie	niskie
Brakujące dane dla punktów końcowych	niskie	niskie
Pomiar punktu końcowego	niskie	niskie
Wybór prezentowanych wyników	niskie	niskie
Ogółem	niskie	niskie

Ocenę jakości badania BERENICE przeprowadzono z wykorzystaniem skali NICE do oceny badań jednoramiennych. Jakość badania oceniono na 7/8 punktów (jeden punkt odjęto ze względu na brak informacji o konsekwentnej kwalifikacji pacjentów).

Ocenę jakości badania NeoPearl przeprowadzono w skali NOS badań kohortowych i uzyskało ono 9/9 punktów.

W ocenie AMSTAR 2, wszystkie analizowane przeglądy systematyczne (Alhussein 2021, Chen 2019, Giffoni de Mello Morais Mata 2023, Kerr 2022, Li 2020, Yu 2020) otrzymały ocenę krytycznie niskiej wiarygodności.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 15 AKL wnioskodawcy):

Badanie APHINITY:

- Ze względu na zmiany w protokole badania APHINITY, w różnych okresach badania dozwolone były inne formy hormonoterapii guzów z dodatnią ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych, co w połączeniu ze zmianą kryteriów włączenia pacjentek mogło mieć wpływ na wyniki leczenia chorych leczonych według różnych wersji protokołu. Podano jednak oddzielne analizy dla pacjentek rekrutowanych zgodnie z innymi wersjami protokołu (ale tylko względem zmian w protokole dotyczących zmian kryteriów włączenia pacjentek bez zajęcia węzłów chłonnych), a wersja protokołu obowiązująca w momencie rekrutacji pacjentki była uwzględniona jako czynnik stratyfikacji w procesie randomizacji, co częściowo niweluje powyższe ograniczenie; zaznaczyć należy, że zmiana protokołu dotycząca kryteriów włączenia nie wpływała na wyniki w podgrupie chorych z zajętymi węzłami chłonnymi.
- Z uwagi na odejście od stosowania fluorouracylu w skojarzeniu z antracyklinami w leczeniu okołoperacyjnym schematy FEC (fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) lub FAC (fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid), zastosowane w części populacji badania, nie należą do schematów obecnie zalecanych (Jassem 2020). Ze względu na dodatkową toksyczność fluorouracylu (przy braku dodatkowej skuteczności; Jassem 2020), częstość zdarzeń niepożądanych w badaniu APHINITY może być wyższa niż spodziewana w przypadku stosowania aktualnie rekomendowanych schematów chemioterapii. W

badaniu stosowano jednak również (u pozostałych pacjentek) wolny od antracyklin i obecnie rekomendowany schemat obejmujący karboplatinę i docetaksel.

- Część wyników liczbowych przedstawionych w ramach analizy pochodzi z rejestru www.clinicaltrials.gov oraz dokumentu EPAR 2018, a nie z recenzowanych publikacji pełnotekstowych, w tym odnośnie do jakości życia czy odsetków chorych z 6-, 8- i 10-letnimi przeżyciami w obrębie poszczególnych punktów końcowych;
- Przy ocenie kardiologicznych zdarzeń niepożądanych autorzy badania APHINITY zaznaczyli, że populacja objęta badaniami klinicznymi jest na ogół wysoce wyselekcjonowana, młodsza i zdrowsza niż pacjentki leczone w warunkach rzeczywistych, a rygorystyczne monitorowanie pracy serca prowadzone w ramach próby klinicznej może nie zawsze odzwierciedlać jakość opieki, jaką chore są objęte standardowo.

Badanie PEONY:

- Badanie PEONY zostało przeprowadzone wyłącznie w populacji pacjentek z regionu Azji i Pacyfiku, co może być ograniczeniem przy ekstrapolacji wyników na inne grupy etniczne (choć, jak zaznaczyli autorzy, wyniki fazy neoadjuwantowej są spójne z globalnym badaniem [ocena neoadjuwantu] NeoSphere).
- Populację docelową analizy stanowiły chore na inwazyjnego raka piersi HER2-dodatniego, we wczesnym stadium, z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych (cN+) z całkowitą odpowiedzią patologiczną (tpCR (ypT0/is N0)) – w przypadku chorych z zastosowanym systemowym leczeniem przedoperacyjnym (terapia neoadjuwantowa). W badaniu PEONY chore otrzymywały leczenie neoadjuwantowe, na obecność przerzutów do węzłów chłonnych nie stanowiła kryterium kwalifikacji do badania. Poszukiwana populacja cN+ stanowi jedynie jedną z podgrup, wyróżnioną na podstawie wyjściowych charakterystyk włączonej populacji (nie stanowiła czynnika stratyfikacyjnego) i dostępne są dla niej tylko wyniki oceny EFS i DFS; dla OS nie wyróżniono wyników w podgrupie cN+.
- W badaniu PEONY randomizację przeprowadzano w momencie włączenia do badania, czyli przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego. Pacjentki pozostały w przydzielonych na tym etapie grupach przez cały okres badania, a więc w momencie rozpoczęcia leczenia adjuwantowego po zabiegu operacyjnym część chorych nie uzyskała tpCR – pomiędzy grupami P+T+CTH i PBO+T+CTH były widoczne istotne różnice w odsetku chorych uzyskujących taką odpowiedź (39,3% vs 21,8%). W momencie rozpoczęcia leczenia adjuwantowego rokowanie było już więc zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami, a różnice te mogły wpłynąć na uzyskiwane dalej wyniki – ogółem wyniki porównania grup w badaniu PEONY wynikają z dodania pertuzumabu zarówno w etapie leczenia adjuwantowego (stanowiącego przedmiot wniosku), jak i neoadjuwantowego (w którym pertuzumab jest już objęty refundacją w części populacji wnioskowanej).
- Z uwagi na odejście od stosowania fluorouracylu w skojarzeniu z antracyklinami w leczeniu okołoperacyjnym schemat FEC (fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid), zastosowany w całej populacji badania w ramach leczenia adjuwantowego, nie należy do schematów obecnie zalecanych (Jassem 2020). Ze względu na dodatkową toksyczność fluorouracylu (przy braku dodatkowej skuteczności; Jassem 2020), częstość zdarzeń niepożądanych w badaniu PEONY może być wyższa niż spodziewana w przypadku stosowania aktualnie rekomendowanych schematów chemioterapii.

Badanie BERENICE:

- Brak grupy kontrolnej – w badaniu pertuzumab stosowano w obu kohortach (w całej populacji badania), co ogranicza możliwość wyprowadzenia bezpośrednich wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa; wyniki tego badania powinny być interpretowane w kontekście pozostałych danych, uzyskanych z badań o wyższej jakości metodologicznej.
- Dane dla poszukiwanej populacji docelowej z wyjściową cechą cN+ były dostępne w ocenie tylko jednego punktu końcowego – EFS; w ramach subpopulacji z cN+ nie wyróżniono także podgrup według odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe (w tym poszukiwanej podgrupy pacjentek cN+ – z tpCR).
- Z uwagi na brak randomizacji do kohort, różniących się zastosowanymi schematami CTH (alokacja poprzez wybór lekarza) i brak założeń dotyczących mocy statystycznej, badanie BERENICE nie umożliwia formalnego porównania skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania ocenianego leczenia w zależności od zastosowanych schematów CTH. Niemniej takie porównanie pozostaje poza zakresem analizy własnej.
- Z uwagi na odejście od stosowania fluorouracylu w skojarzeniu z antracyklinami w leczeniu okołoperacyjnym schemat FEC (fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid), zastosowany w kohorcie B, nie należy do schematów obecnie zalecanych (Jassem 2020); niemniej wśród zalecanych pozostaje zastosowany w kohorcie A (ddAC→PXL+P+T) schemat ddAC (NCCN-PL 2025); ze względu na dodatkową

toksyczność fluorouracylu (przy braku dodatkowej skuteczności; Jassem 2020) oszacowania dotyczące bezpieczeństwa w kohorcie B (FEC→DXL+P+T) należy uważać za konserwatywne.

Badanie NeoPearl

- Zaplanowane w badaniu NeoPearl leczenie obejmowało etap leczenia neoadjuwantowego trastuzumabem z chemioterapią (T+CTH) z lub bez dodanego pertuzumabu (P), następnie operację, po której kontynuowano leczenie adjuwantowe w postaci anty-HER2 zastosowanego neoadjuwantowo, ale od marca 2019 (ramy czasowe badania: marzec 2014 – kwiecień 2021) pacjentki z resztkową chorobą inwazyjną po chemioterapii neoadjuwantowej mogły również otrzymywać trastuzumab emtanzynę (T-DM1) – który nie stanowi składowej interwencji ocenianej w analizie własnej; T-DM1 otrzymało 6,6% vs 2,2% odpowiednio w kohortach P+T+CTH i T+CTH (tylko u części chorych bez odpowiedzi tpCR) – nie przedstawiono wyników w populacji z wykluczeniem osób stosujących T-DM1.
- Jednym z głównych punktów końcowych ocenianych w badaniu NeoPearl była całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR), oceniana po leczeniu neoadjuwantowym, której poświęconych była znaczna część analiz prezentowanych w publikacji. Celem analizy własnej, odpowiednio do przedmiotowego wniosku o refundację, jest ocena późniejszego etapu leczenia (leczenia adjuwantowego), w związku z czym nie ekstrahowano wyników oceny tego punktu końcowego.
- W badaniu NeoPearl niewielka liczba zdarzeń zgonów i wynikająca z tego niska moc statystyczna uniemożliwiła autorom wykonanie analizy przeżycia całkowitego. Autorzy zwracają uwagę na potrzebę dłuższego okresu obserwacji w badaniu, podobnie jak w większości badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistych.

Ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:

- Ograniczenie metodologicznym badania PEONY jest to, że randomizacja nastąpiła przed leczeniem neoadjuwantowym. W efekcie uzyskane wyniki pooperacyjne mogą odzwierciedlać wpływ pertuzumabu stosowanego zarówno przed operacją, jak i po operacji, podczas gdy przedmiotem refundacji jest zastosowanie wnioskowanych technologii tylko w leczeniu adjuwantowym.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy wyników przedstawione przez Wnioskodawcę (rozdz. 15 AKL Wnioskodawcy):

- Nie odnaleziono żadnego, spełniającego przyjęte kryteria włączenia, badania z randomizacją oceniającego skuteczność dodania pertuzumabu do leczenia adjuwantowego trastuzumabem u chorych z wyjściowym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych. Populacje z N+ stanowiły wyłącznie podgrupy włączonych badań, w zakresie wybranych punktów końcowych skuteczności. Należy przy tym zaznaczyć, że pacjentki z N+ stanowiły większość w populacji ITT każdego z włączonych badań: od 58% w populacji badaniu NeoPearl (po dopasowaniu kohort) do 76% w badaniu PEONY (63% w największym badaniu APHINITY).
- W żadnym z włączonych badań nie były dostępne wyniki oceny bezpieczeństwa w poszukiwanej populacji z N+, niemniej stan węzłów chłonnych nie powinien wpływać na ryzyko zdarzeń niepożądanych.
- Nie odnaleziono żadnego, spełniającego przyjęte kryteria włączenia, badania z randomizacją oceniającego skuteczność dodania pertuzumabu do leczenia adjuwantowego trastuzumabem u chorych z wyjściowym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych, u których uzyskano tpCR po leczeniu neoadjuwantowym anty-HER2. Badanie takie nie zostało przeprowadzone, ponieważ w czasie, gdy rozpoczynano RCT APHINITY, zaplanowane jako badanie wieloletnie, leczenie neoadjuwantowe nie stanowiło jeszcze zalecanego, powszechnego postępowania u chorych z rakiem pierwotnie operacyjnym. Renomowane towarzystwa naukowe opracowujące wytyczne kliniczne, w tym ESMO, NCCN i grupa polskich ekspertów, która zaadaptowała wytyczne NCCN dla Polski, rekomendują stosowanie wnioskowanej interwencji we wspomnianej populacji na podstawie wyników badania APHINITY. Ponadto w analizie uwzględniono RCT PEONY, którego wyniki dodatkowo wspierają stosowanie leczenia adjuwantowego z udziałem pertuzumabu po wcześniejszym neoadjuwancie.
- W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono wyniki oceny skuteczności wnioskowanej terapii w subpopulacjach pacjentek z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych. W badaniach, w których leczenie rozpoczynano od neoadjuwantu nie podano jednak wyników dla jednej z podgrup wnioskowanej populacji – z N+ oraz tpCR po leczeniu neoadjuwantowym, co ogranicza wiarygodność zewnętrzną prezentowanej analizy. Ogółem w przeglądzie wykazano jednak spójną korzyść w całej populacji chorych z N+. Proponowane w programie zawężenie podgrupy chorych z N+ po neoadjuwancie do pacjentek z tpCR wynika z dostępności dla chorych bez tpCR (inwazyjna choroba resztkowa) leczenia adjuwantowego trastuzumabem emtanzyną – terapii zarejestrowanej i rekomendowanej w wytycznych klinicznych dla populacji bez tpCR. Kontynuacja pertuzumabu po leczeniu

operacyjnym u chorych z tpCR jest spójna z obecnymi zaleceniami polskich i międzynarodowych wytycznych klinicznych.

- Z uwagi na znaczącą heterogeniczność (różnice w schematach leczenia wczesnego raka piersi oraz okresów obserwacji) nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy włączonych badań RCT. Jednocześnie różnice pomiędzy badaniami APHINITY i PEONY odpowiadają heterogeniczności wnioskowanej populacji, w której część pacjentek będzie otrzymywała całość systemowego leczenia okołoperacyjnego po zabiegu chirurgicznym (tak jak w badaniu APHINITY), a druga wnioskowana grupa chorych – w podziale na etap neoadjuwantu i adjuwantu (jak w badaniu PEONY oraz uwzględnionych również w analizie badaniach bez randomizacji).
- Pomimo włączenia do przeglądu badań o względnie długim okresie obserwacji (mediana co najmniej 5 lat), tylko w badaniu APHINITY uzyskano moc odpowiednią do statystycznego potwierdzenia korzyści z dodania pertuzumabu do leczenia adjuwantowego w wydłużeniu OS. Wynikało to zarówno z około dwukrotnie dłuższego okresu obserwacji w RCT APHINITY względem pozostałych badań z grupą kontrolną (mediana okresu obserwacji odpowiednio 11,3 roku vs 5,2 roku w PEONY i 5,0 lat w NeoPearl), jak i znacznie większej liczebności całej próby (odpowiednio 4804 vs 329 i 166) oraz podgrupy z N+ (odpowiednio 3005 vs 248 i 96). Odpowiednio do wspomnianych różnic, liczba zgonów w momencie ostatniej dostępnej analizy OS w badaniu APHINITY była wielokrotnie wyższa, w porównaniu z analizowaną w badaniu PEONY (odpowiednio 452 vs 23 w populacjach ITT; ocena w podgrupie N+ wyłącznie w APHINITY – 357 zgonów); w badaniu NeoPearl nie podano liczby zgonów, informując wyłącznie, że była ona „niska”. Interpretując wyniki oceny OS należy zatem mieć na uwadze, że wyłącznie w badaniu APHINITY uzyskano moc statystyczną odpowiednią do ostatecznej oceny tego punktu końcowego.

Ograniczenia przeglądu uzupełniającego dla postaci SC-FDC:

- Główne wnioski z porównawczej oceny postaci SC-FDC pertuzumabu z trastuzumabem względem leczenia pertuzumabem IV w skojarzeniu z trastuzumabem IV lub SC opierają się na dwóch poprawnie przeprowadzonych badaniach z randomizacją, których wyników, z uwagi na odrębność ocenianych punktów końcowych i analizowanych etapów leczenia oraz okresów obserwacji, nie poddano metaanalizie. Moc wykrycia różnic w zakresie poszczególnych punktów końcowych w analizie klinicznej nie została więc zwiększona względem pojedynczego badania, z drugiej strony włączone badania dostarczają dzięki swojemu zróżnicowaniu szerszego zakresu informacji: oceniono liczne punkty końcowe, odnoszące się do skuteczności, bezpieczeństwa terapii w skojarzeniu i bez skojarzenia z CTH, ekspozycji na leki i pozaklinicznych korzyści z nowej drogi podania, zarówno z perspektywy pacjentek jak i personelu medycznego.
- Nie zidentyfikowano badań pierwotnych bezpośrednio porównujących terapię postacią SC-FDC-PT do terapii realizowanej pertuzumabem IV w skojarzeniu z trastuzumabem SC (postać trastuzumabu stosowana i refundowana w Polsce w docelowej populacji wnioskowanego programu), co w pewnym stopniu ogranicza wiarygodność zewnętrzną analizy klinicznej. Należy jednak zauważyć, że pod względem drogi podania i dawek terapia pertuzumab IV + trastuzumab SC jest bardziej zbliżona na ocenianej interwencji niż dostępny w badaniach klinicznych komparator pertuzumab IV + trastuzumab IV (różnią się tylko drogą podania pertuzumabu). Wobec tego uzasadnione jest przyjęcie założenia, że pod względem profilu farmakokinetycznego, skuteczności i bezpieczeństwa terapia pertuzumab IV + trastuzumab SC jest jeszcze bardziej zbliżona do SC-FDC-PT niż dostępny komparator IV-P+T. Jedyne różnice mogą dotyczyć wniosków z oceny drogi podania – należy przypuszczać, że porównanie SC-FDC-PT vs pertuzumab IV + trastuzumab SC wykazałoby mniejsze korzyści w zakresie oszczędności czasu (z perspektywy pacjentek i personelu medycznego) i pracochłonności (z perspektywy personelu medycznego), niż porównanie SC-FDC-PT vs IV-P+T. Z uwagi jednak na wciąż obecny komponent dożylny (pertuzumab) rozważanego komparatora oraz brak zalety jednoczesnego wstrzykiwania obu leków w postaci gotowej do podania (bez konieczności rekonstytucji leku) znaczące zniwelowanie wykazanych dodatkowych korzyści z nowej postaci i drogi podania względem skojarzenia pertuzumab IV + trastuzumab SC nie wydaje się prawdopodobne.
- Ocena SC-FDC-PT przeprowadzona w RCT FeDeriCa, obejmowała stosowanie leków anty-HER2 wyłącznie ze schematami chemioterapii opartymi na antracyklinach i taksanach; protokół badania nie dopuszczał natomiast stosowania innej standardowej opcji CTH z udziałem karboplatyny (z powodu dodatkowych trudności, które pojawiłyby się w analizie farmakokinetycznej, ze względu na odmienną liczbę cykli tego schematu); niemniej z uwagi na identyczny skład porównywanych terapii SC-FDC-PT i IV-P+T pod względem stosowanych substancji czynnych i przy wykazanej w tym samym badaniu porównywalnej ekspozycji na substancje czynne, potencjalny wpływ tego ograniczenia na wiarygodność zewnętrzną analizy jest nie-wielki. Dodatkowo chore leczone przedoperacyjnie trastuzumabem i pertuzumabem także w schemacie z karboplatiną uwzględniano w badaniu PHrancelSCa (blisko 30% próby).
- Wnioskowanie w analizie klinicznej nie zostało oparte „wyłącznie o klinicznie istotne punkty końcowe” skuteczności i bezpieczeństwa, ale także o ocenę profilu farmakokinetycznego i pozaklinicznych korzyści

związanych z odmienną drogą podania. Przyjęcie takiego podejścia analitycznego wynika ze specyfiki problemu decyzyjnego, jaką jest ocena nowej postaci/drogi podania już znanej, długotrwale stosowanej terapii. Ponadto dostępne jest porównanie długoterminowej skuteczności obejmującej ocenę punktów końcowych istotnych klinicznie, w tym OS, a ocena korzyści związanych z nową drogą podania została przeprowadzona m.in. z perspektywy pacjentek (PROs – patient reported outcomes) i częściowo dotyczy jakości życia związanej ze zdrowiem (ocena w 5 domenach kwestionariusza TASQ, kwestionariusz EORTC QLQ-C30); ocena ta dotyczy aspektów terapii bezpośrednio odczuwalnych dla chorych, wobec czego w znaczącym stopniu obejmuje punkty końcowe klinicznie istotne.

- Wiarygodność interpretacji statystycznej wyników analiz własnych, dotyczących istotności względnych i bezwzględnych parametrów EBM w ocenie bezpieczeństwa może być ograniczona, z uwagi na nieznaną moc wykrycia poszczególnych różnic oraz wielokrotne testowanie hipotez bez korekty zakładanego poziomu istotności.
- Analiza podgrup w zakresie oceny tpCR mogła nie mieć mocy statystycznej wystarczającej do detekcji różnic pomiędzy porównywanymi terapiami (w podgrupach), w związku z czym brak statystycznej istotności różnicy nie stanowi wiarygodnej podstawy wnioskowania o braku rzeczywistych różnic (w interpretacji wyników należy brać pod uwagę liczebność danej subpopulacji i obserwowany trend liczbowy).
- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, oceniających praktyczną skuteczność i bezpieczeństwo postaci SC-FDC w leczeniu adjuwantowym. Niemniej, w ocenie poprzedzającej objęcie produktu leczniczego Phesgo® refundacją w leczeniu neoadjuwantowym i raka przerzutowego uwzględniono dwa badania obserwacyjne, przeprowadzone w szerszej (mieszanej) populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi (Harding 2024, Munzone 2023; ZLC 81/2025). Pozytywna rekomendacja AOTMiT (RP 113/2025) i decyzja MZ (MZ 18/12/2025) wskazują na brak istotnych wątpliwości co do wartości stosowania postaci SC-FDC w warunkach rzeczywistych.
- Najbardziej wiarygodne dowody porównywalności postaci SC-FDC do produktów jedno-składnikowych pochodzą z przedoperacyjnego okresu leczenia w badaniu FeDeriCa (I-rzędowe punkty końcowe: tpCR i Ctrough). Wyniki oceny punktów końcowych takich jak OS i IDFS, obejmujących okres adjuwantu, nie osiągnęły jeszcze odpowiedniej dojrzałości w dostępnym okresie obserwacji, co stanowi ograniczenie wiarygodności zewnętrznej. Niemniej wspomniane dane uznano za wystarczające do rejestracji produktu leczniczego Phesgo®, a IDFS, EFS, DRFI ani OS po 3 latach od zakończenia leczenia okołooperacyjnego przez ostatnią pacjentkę nie wykazują jakichkolwiek trendów w kierunku mniejszej skuteczności postaci SC-FDC.

Ograniczenia dostępnych danych (badania z randomizacją FeDeriCa i PHranceSCa):

- W żadnym z dostępnych badań z randomizacją nie zastosowano zaślepienia, co mogło w pewnym (niejasnym) stopniu wpłynąć na wyniki oceny niektórych punktów końcowych, w szczególności w ocenie bezpieczeństwa i ocenie pozaklinicznych korzyści z nowej drogi podania; niemniej należy mieć na uwadze, że w obu grupach stosowano te same, znane substancje czynne. Oczekiwana skuteczność porównywanych terapii była wobec tego taka sama, co znacząco ogranicza ryzyko odmiennego traktowania chorych w porównywanych grupach/okresach terapii przez personel medyczny czy odmiennych oczekiwań pacjentek. Ponadto zaślepienie w analizowanych badaniach musiałoby polegać na zamaskowaniu drogi podania pertuzumabu i trastuzumabu, co wiązałoby się ze znacznym stopniem komplikacji i wątpliwościami etycznymi (dodatkowe podania „placebo” SC w grupie IV i dodatkowe podania „placebo” IV w grupie SC) oraz uniemożliwiłoby ocenę punktów końcowych bezpośrednio związanych z drogą podania (takich jak preferencje pacjentki względem drogi podania czy też komfort przyjmowania terapii).
- Z analizy farmakokinetycznej w badaniu FeDeriCa wykluczono 18% pacjentek (analiza per protocol, odpowiednio do typu testowanej hipotezy, tj. non-inferiority). W oszacowaniu próby uwzględniono jednak nie tylko pierwszo- i drugorzędowy cel badania (parametry farmakokinetyczne), ale również ocenę skuteczności (tpCR), w związku z czym do badania włączono 500, zamiast minimalnej wymaganej liczby 260 chorych. Populacja analizy farmakokinetycznej, po wykluczeniu chorych, w przypadku których doszło do naruszenia protokołu oceny parametrów farmakokinetycznych, liczyła 409 osób, znacznie powyżej wymaganego minimum 260 pacjentek – wobec czego zakładana moc statystyczna testu hipotezy non-inferiority ($\geq 80\%$) została zachowana.
- Dla punktów końcowych oceny wpływu drogi podania na jakość życia chorych (w 5 domenach kwestionariusza TASQ, badanie PHranceSCa) nie określono wartości minimalnych różnic istotnych klinicznie.
- Wyniki oceny zmian HRQoL w okresie leczenia, w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 przedstawiono w publikacji jedynie na wykresie; nie podano średnich wartości zmian w porównywanych fazach leczenia; niemniej przedstawiony wykres potwierdza ocenę autorów publikacji o niewielkich zmianach i zbliżonych wartościach tego parametru w porównywanych grupach/fazach leczenia.

- Z uwagi na zastosowany w badaniu PHrancelSCa schemat cross-over, porównanie postaci terapii SC-FDC-PT versus IV-P+T pod względem wyników długoterminowych, takich jak OS, IDFS lub EFS (z uwagi na brak możliwości przypisania zdarzeń odnotowanych po zakończeniu krótkotrwałej fazy cross-over do określonej interwencji), było możliwe wyłącznie na podstawie danych pochodzących z badania FeDeriCa (jedynego włączonego RCT przeprowadzonego w schemacie grup równoległych).
- W dniu odcięcia do analizy długoterminowej dane z badania PHrancelSCa nie były jeszcze „dojrzałe” (co jednak ma niewielkie znaczenie dla analizy własnej, mając na uwadze praktyczny brak możliwości oceny długoterminowych wyników typu czas do zdarzenia w zastosowanym w tym badaniu schemacie cross-over i brak odrębnych wyników dla faz leczenia SC-FDC-PT i IV-P+T lub grup równoległych SC-FDC-PT i IV-P+T wyodrębnionych w fazie kontynuacji).
- W ocenie pozaklinicznych korzyści związanych z drogą podania z perspektywy chorych i personelu medycznego wykorzystano kwestionariusze (PPQ, TASQ, HCPQ), które nie zostały poddane formalnej walidacji (nie zidentyfikowano opublikowanych danych na ten temat) i dla których nie określono wartości minimalnych różnic istotnych klinicznie. Niemniej należy mieć na uwadze, że oszacowany odsetek chorych preferujących postać SC był bardzo wysoki (I-rzędowy punkt końcowy badania, odp. na pytanie 1 PPQ: 85,0% chorych preferujących postać SC, dolna granica 95% CI: 78,5%). Wykazano ponadto spójność preferencji deklarowanych w PPQ z wyborem postaci terapii dokonywanej przez pacjentki po ukończeniu randomizowanej fazy badania (86,9% chorych wybrało do kontynuacji postać SC) – czym potwierdzono trafność zastosowanego wskaźnika kwestionariuszowego. Wynik oceny preferencji chorych był także spójny z wynikami oceny wpływu drogi podania na jakość życia (TASQ), w której wykazano wyższą QoL w okresie leczenia SC w 4 na 5 ocenianych domen. Podobnie ocena korzyści po stronie personelu medycznego (HCPQ) dała wewnętrznie spójny obraz preferencji dla postaci SC, w całym spektrum zastosowanych wskaźników (oszczędność czasu i zasobów, komfort stosowania, ogólna rekomendacja). Wydaje się zatem, że zastosowane narzędzia pozwoliły na trafną i wyczerpującą ocenę postulowanych korzyści z nowej drogi podania terapii pertuzumab/trastuzumab.
- Po ukończeniu randomizowanej fazy cross-over w badaniu PHrancelSCa w fazie kontynuacji leczenie trastuzumabem i pertuzumabem IV otrzymało, w rezultacie własnego wyboru, tylko 21 pacjentek, a 137 (138 w analizie zaktualizowanej) kontynuowało terapię w postaci FDC. Taka dysproporcja liczby chorych leczonych porównywanymi terapiami stanowi potwierdzenie odczuwalnych z perspektywy pacjentek korzyści z postaci FDC, niemniej ogranicza możliwość wyprowadzania wniosków porównawczych z dłuższego okresu leczenia w fazie nierandomizowanej.
- Wyniki analizy długoterminowej w badaniu FeDeriCa zostały zaprezentowane w doniesieniu konferencyjnym i rejestrach badań klinicznych. W okresie objętym wyszukiwaniem do analizy własnej nie były dostępne publikacje pełnotekstowe uwzględniające wspomnianą analizę.

Ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:

- Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych, natomiast część wyników skuteczności pochodzi z analiz całych populacji badań, a nie wyłącznie z populacji pacjentek z zajętymi węzłami chłonnymi (N+).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wybrane wyniki skuteczności z badania APHINITY, które wykorzystane zostały do modelowania efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym:

- czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS)
- całkowitego przeżycia pacjenta (OS);
- jakość życia związana ze zdrowiem.

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) i przeżycie całkowite (badanie APHINITY)

Przedstawione wyniki dotyczą najdłuższej dostępnej mediany okresu obserwacji w badaniu APHINITY (11,3 lata).

Istotnie statystycznie lepsze wyniki dla grupy P+T+CTH w porównaniu z PBO + T + CHT wykazano w zakresie:

- IDFS w całej populacji, HR=0,79; (95% CI: 0,68; 0,92),
- IDFS w podgrupie N+, HR=0,74; (95% CI: 0,62; 0,88),
- IDFS w podgrupie N+/HR+, HR=0,68; (95% CI: 0,55; 0,85),
- OS w podgrupie N+, HR = 0,79; (95%CI: 0,64; 0,97).

Dla OS w całej populacji odnotowano wynik na granicy istotności statystycznej, HR=0,83; (95% CI: 0,69; 1,00), p = 0,0441.

Nie wykazano różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie IDFS w podgrupie N0 oraz N+/HR-, a także dla OS podgrupie bez zajętych węzłów chłonnych.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie APHINITY (Loibl 2025)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji, DCO	n/N (%)		HR (95% CI)
		P+T+CTH	PBO+T+CTH	
IDFS (przeżycie wolne od choroby inwazyjnej)	11,3 lata; 28.10.2024	303/2400 (12,6%)	379/2404 (15,8%)	0,79 (0,68; 0,92)
IDFS N0 (brak zajętych węzłów chłonnych)		79/897 (8,8%)	80/902 (8,9%)	1,01 (0,74; 1,38)
IDFS N+ (zajęte węzły chłonne)		224/1503 (14,9%)	299/1502 (19,9%)	0,74 (0,62; 0,88)
IDFS N+/HR+ (zajęte węzły chłonne i dodatni status receptorów hormonalnych)		131/947 (13,8%)	193/965 (20,0%)	0,68 (0,55; 0,85)
IDFS N+/HR- (zajęte węzły chłonne i ujemny status receptorów hormonalnych)		93/556 (16,7%)	106/537 (19,7%)	0,83 (0,63; 1,10)
OS		205/2400 (8,54%^^^)	247/2400 (10,27%^^^)	0,83 (0,69; 1,00), p = 0,0441
OS N0 (brak zajętych węzłów chłonnych)		47/897 (5,2%)	48/902 (5,3%)	0,99 (0,66; 1,49)
OS N+ (zajęte węzły chłonne)		158/1503 (10,5%)	199/1502 (13,2%)	0,79 (0,64; 0,97)

^^ dane z EPAR 2018

Jakość życia (badanie APHINITY)

W badaniu APHINITY ocenę jakości życia prowadzono w ramach punktów końcowych zgłaszanych przez pacjenta (ang. PROs, *patient-reported outcomes*). Wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 oraz EQ-5D 3L. W poniższej tabeli zamieszczono informacje na temat wartości oraz średnich zmian od wartości wyjściowej w ogólnej ocenie stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Wyższa punktacja oznacza lepszy stan zdrowia.

Wyniki dotyczące ogólnej oceny stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 uległy pogorszeniu w obu grupach terapeutycznych aż do zakończenia leczenia taksami, a następnie powróciły do wartości wyjściowych. Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w żadnym punkcie czasowym dla żadnej z analizowanych interwencji.

Istotne różnice na niekorzyść P+T+CTH vs PBO+T+CTH zaobserwowano w 25. tygodniu, gdzie średnia zmiana względem wartości wyjściowej wynosiła -4,4 pkt w grupie P+T+CTH oraz -2,9 pkt w grupie PBO+T+CTH, (MD= -1,50 (95% CI: -2,80; -0,20) i w ramach zakończenia analizowanego leczenia: średnia zmiana względem wartości wyjściowej wynosiła odpowiednio -3,1 pkt i -1,1 pkt (MD = -2,00 (95% CI: -3,27; -0,73).

W ramach pozostałych punktów czasowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

Tabela 12. Średnia wartość oraz zmiana w wyjściowej punktacji ogólnej oceny stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY (Bines 2021, www.clinicaltrials.gov)

Punkt czasowy	Parametr	P+T+CTH	PBO+T+CTH	MD (95% CI)
Początek badania	Wartość (SD)	72,9 (19,7)/2329	72,5 (19,7)/2338	nd.
Zakończenie leczenia taksanami	Wartość (SD)/N	61,9 (20,8)/2114	62,3 (20,5)/2160	nd.
	Średnia zmiana (SD)/N	-11,2 (22,8)/2065	-10,2 (22,6)/2110	-1,00 (-2,38; 0,38)
Tydzień 25.	Wartość (SD)/N	68,9 (19,4)/2085	69,7 (19,2)/2121	nd.
	Średnia zmiana (SD)/N	-4,4 (21,6)/2035	-2,9 (21,0)/2073	-1,50 (-2,80; -0,20)
Zakończenie analizowanego leczenia	Wartość (SD)/N	69,7 (20,0)/2313	71,5 (19,6)/2338	nd.
	Średnia zmiana (SD)/N	-3,1 (21,9)/2254	-1,1 (21,8)/2282	-2,00 (-3,27; -0,73)
18 miesięcy obserwacji	Wartość (SD)/N	74,9 (19,0)/1953	73,7 (19,3)/1953	nd.
	Średnia zmiana (SD)/N	1,9 (21,5)/1906	1,3 (22,2)/1918	0,60 (-0,79; 1,99)
24 miesięcy obserwacji	Wartość (SD)/N	75,4 (19,5)/1896	74,9 (19,3)/1902	nd.
	Średnia zmiana (SD)/N	2,2 (22,1)/1861	2,4 (22,1)/1866	-0,20 (-1,62; 1,22)
36 miesięcy obserwacji	Wartość (SD)/N	76,3 (19,1)/1855	74,5 (19,8)/1822	nd.
	Średnia zmiana (SD)/N	2,8 (21,4)/1811	1,8 (22,5)/1782	1,00 (-0,44; 2,44)

Progresja, wznowa inwazyjnego raka piersi lub zgon (EFS), choroba nowotworowa lub zgon (DFS) i przeżycie całkowite (badanie PEONY)

W ramach włączonego do przeglądu badania PEONY, uwzględniono wyniki analizy końcowej (wyniki etapu leczenia adjuwantowego po 3 i 5 latach), DCO: 14.03. 2022 r, mediana FU 62,9 mies.

W populacji ITT analizowano wyniki głównego punktu końcowego oraz EFS i OS, natomiast DFS analizowano w populacji chorych poddanych operacji. W tabeli poniżej uwzględniono wyniki dla populacji ogółem oraz populacji docelowej dla wnioskowanego wskazania (z zajęciem węzłów chłonnych).

Istotnie statystycznie lepsze wyniki dla grupy P+T+CTH w porównaniu z PBO + T + CHT wykazano w zakresie:

- EFS (progresja, wznowa inwazyjnego raka piersi lub zgon) w populacji ITT, HR=0,53; (95% CI: 0,32; 0,89),
- EFS w podgrupie cN+ (chorzy z zajętymi węzłami chłonnymi), HR=0,57 (95% CI: 0,33; 0,97),
- DFS (choroba nowotworowa lub zgon) w populacji po operacji, HR=0,52; (95% CI: 0,30; 0,88),
- DFS w podgrupie cN+ (chorzy z zajętymi węzłami chłonnymi), HR=0,55; (95% CI: 0,31; 0,98).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie OS.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024)

Punkt końcowy	n/N (%)		HR (95% CI)
	P+T+CTH	PBO+T+CTH	
EFS (populacja ITT)	32/219 (14,6%)	27/110 (24,5%)	0,53 (0,32; 0,89)
EFS (populacja z cN+)	29/160 (18,1%); mediana EFS nie osiągnięta	25/88 (28,4%); mediana EFS nie osiągnięta	0,57 (0,33; 0,97)
DFS (populacja po operacji)	29/210 (13,8%)	25/105 (23,8%)	0,52 (0,30; 0,88)
DFS (populacja z cN+)	26/152 (17,1%); mediana DFS nie osiągnięta	23/84 (27,4%); mediana DFS nie osiągnięta	0,55 (0,31; 0,98)
OS (populacja po operacji)	12/219 (5,5%)	11/110 (10,0%)	0,53 (0,23; 1,19)

Pozostałe wyniki dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii przedstawione na podstawie badania klinicznego bez randomizacji BERENICE oraz badania obserwacyjnego NeoPearl dostępne są w rodz. 8 i 9 AKL wnioskodawcy.

Pertuzumab+ trastuzumab (SC-FDC-PT) vs. pertuzumab + trastuzumab (IV-P+T)

Zidentyfikowano dwa badania kliniczne, pozwalające na przeprowadzenie porównawczej analizy w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, ekspozycji na podawane leki (farmakokinetyki) oraz dodatkowych korzyści związanych z nową drogą podania, pomiędzy terapią anty-HER2 produktem złożonym, zawierającym pertuzumab i trastuzumab w postaci do podań podskórnych (SC-FDC-PT) a terapią pertuzumabem i trastuzumabem realizowaną standardowo, tj. preparatami jednoskładnikowymi zawierającymi pertuzumab i trastuzumab, podawanymi sekwencyjnie, w dożylnych wlewach (IV-P+T): badania FeDeriCa oraz PhranceSCa.

Oceny przeżycia bez choroby inwazyjnej (IDFS), od dnia leczenia chirurgicznego, dokonano w badaniach FeDeriCa i PhranceSCa, w długoterminowej obserwacji (odpowiednio, co najmniej 3 lata od zakończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę lub co najmniej 3 lata od randomizacji ostatniej pacjentki). Wyodrębnienie IDFS dla grup SC-FDC-PT i IV-P+T oraz dokonanie porównania pomiędzy tymi grupami było jednak możliwe wyłącznie w badaniu FeDeriCa, przeprowadzonym w schemacie porównania grup równoległych.

W badaniu FeDeriCa, w okresie obserwacji o medianie powyżej 51 miesięcy, w grupie SC-FDC-PT obserwowano następujące punkty końcowe, bez istotnych statystycznie różnic w porównaniu z wynikami w grupie IV-P+T:

- przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS): 11,1% vs 9,6%; HR = 1,20 (95% CI: 0,68; 2,11), 4 lata bez zdarzenia: 88,5% (95% CI: 84,3%; 92,7%) vs 89,5% (95% CI: 85,4%; 93,6%);
- IDFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu: HR = 1,15 (0,68; 1,97; 4 lata bez zdarzenia: 87,64% (83,35%; 91,93%) vs 88,27% (84,01%; 92,53%);
- przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS): 12,9% vs 11,5%; HR = 1,20 (95% CI: 0,72; 1,98); 4 lata bez zdarzenia: 86,57% (95% CI: 82,24%; 90,9%) vs 88,47% (95% CI: 84,44%; 92,49%);
- EFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu: HR = 1,16 (0,71; 1,88); 4 lata bez zdarzenia: 85,75% (81,31%; 90,18%) vs 87,22% (83,02%; 91,43%);
- czas do wznowy odległej (DRFI): 7,7% vs 7,1%; HR = 1,17 (95% CI: 0,61; 2,24); 4 lata bez zdarzenia: 91,92% (95% CI: 88,44%; 95,41%) vs 92,49% (95% CI: 89,15%; 95,83%);
- przeżycie całkowite (OS): 5,6% vs 4,8%; HR = 1,26 (95% CI: 0,58; 2,72); 4 lata bez zdarzenia: 94,13% (95% CI: 91,14%; 97,11%) vs 95,47% (95% CI: 92,86%; 98,09%).

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854)

Punkt końcowy	Parametr	n/N (%)		HR (95% CI)
		SC-FDC-PT	IV-P+T	
Definicja bez uwzględnienia kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu				
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)	Przeżycie bez zdarzenia^ (95% CI) [%]	26/234 (11,1%) 4 lata: 88,5% (84,3%; 92,7%)	23/239 (9,6%) 4 lata: 89,5% (85,4%; 93,6%)‡	1,20 (0,68; 2,11)†,
Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS)		32/248 (12,9%) 4 lata: 86,57% (82,24%; 90,90%)	29/252 (11,5%) 4 lata: 88,47% (84,44%; 92,49%)	1,20 (0,72; 1,98)
Definicja z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu				
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)	Przeżycie bez zdarzenia^ (95% CI) [%]	bd. 4 lata: 87,64% (83,35%; 91,93%)	bd. 4 lata: 88,27% (84,01%; 92,53%)	1,15 (0,68; 1,97)

Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS)		bd. 4 lata: 85,75% (81,31%; 90,18%)	Bd. 4 lata: 87,22% (83,02%; 91,43%)	1,16 (0,71; 1,88)
Brak podziału definicji				
Czas do wznowy odległej (DRFI)	Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	19/248 (7,7%) 4 lata: 91,92% (88,44%; 95,41%)	18/252 (7,1%) 4 lata: 92,49% (89,15%; 95,83%)	1,17 (0,61; 2,24)
Przeżycie całkowite (OS)		14/248 (5,6%) 4 lata: 94,13% (91,14%; 97,11%)	12/252 (4,8%) 4 lata: 95,47% (92,86%; 98,09%)	1,26 (0,58; 2,72)

[^] estymator Kaplana-Meiera;

[†] do tabeli wykstrahowano dane liczbowe z posteru *Jackisch 2024* i rejestrów badań klinicznych (*EU-CTR 2017-004897-32*, *NCT03493854*); w abstrakcie konferencyjnym *Jackisch 2024* podano HR = 1,13 (95% CI: 0,64; 1,97);

[‡] do tabeli wykstrahowano dane liczbowe z abstraktu konferencyjnego *Jackisch 2024*; w rejestrach badań klinicznych (*EU-CTR 2017-004897-32*, *NCT03493854*) podano 89,60% (85,54%; 93,65%)

Farmakokinetyka SC-FDC-PT vs. IV+P+T (badanie FeDeriCa)

Iloraz średnich geometrycznych (GMR) stężenia minimalnego stężenia (C_{trough}) pertuzumabu w surowicy w cyklu 7 w grupie SC-FDC-PT, w stosunku do grupy IV-P+T, wyniósł 1,22 (90% CI: 1,14; 1,31), a C_{trough} trastuzumabu – 1,33 (90% CI: 1,24; 1,43). W przypadku obu parametrów dolne granice 90% przedziału ufności dla GMR były wyższe od 0,8 (predefiniowana wartość *non-inferiority margin*), co oznacza, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu podawanych w postaci SC-FDC-PT są nie mniejsze, niż w przypadku stosowania postaci dożylnych (IV-P+T).

W eksploracyjnej ocenie farmakokinetycznej w fazie adjuwantowej GMR pertuzumabu w surowicy w cyklu 12 w grupie SC-FDC-PT, w stosunku do grupy IV-P+T, wyniósł 1,25 (90% CI: 1,17; 1,33), a C_{trough} trastuzumabu – 1,39 (90% CI: 1,29; 1,50). W przypadku obu parametrów dolne granice 90% przedziału ufności dla GMR również były wyższe od 0,8 (predefiniowana wartość *non-inferiority margin* dla l-rzędowego punktu końcowego), co potwierdza, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu podawanych w postaci SC-FDC-PT są nie mniejsze, niż w przypadku stosowania postaci dożylnych (IV-P+T).

Pozostałe wyniki dla badań FeDeriCa oraz PhranceSCa znajdują się w rozdz. 17.1 AKL Wnioskodawcy.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa P+T+CHT vs PBO+T+CHT (badanie APHINITY)

W większości analizowanych kategorii AEs odnotowano istotnie większą częstość występowania podczas terapii P+T+CTH niż w grupie PBO+T+CTH:

- jakichkolwiek AEs, RR = 1,02 (95% CI: 1,01; 1,03),
- AEs ≥ 3 stopnia ogółem, RR = 1,12 (95% CI: 1,07; 1,17),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych, RR = 1,21 (95% CI: 1,10; 1,33),
- AEs prowadzących do przerwania/modyfikacji dawkowania leczenia, RR = 1,16 (95% CI: 1,10; 1,24),
- AEs prowadzących do przerwania/modyfikacji dawkowania P/PBO, RR = 1,16 (95% CI: 1,06; 1,27),
- zgonu z innych powodów, RR = 6,02 (95% CI: 3,27; 11,07).

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa P+T+CHT vs. PBO+T+CHT, badanie APHINITY; mediana okresu obserwacji 45,4 mies. (EPAR 2018)

Punkt końcowy	P+T+CTH, n/2364 (%)	PBO+T+CTH, n/2405 (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Jakiegokolwiek AEs	2361 (99,9%)	2352 (99,5%)	1,02 (1,01; 1,03)	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 49 (38; 68)
AEs ≥ 3 stopnia ogółem [^]	1518 (64,2%)	1379 (57,3%)	1,12 (1,07; 1,17)	0,07 (0,04; 0,10) NNH = 15 (11; 25)
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	693 (29,3%)	584 (24,3%)	1,21 (1,10; 1,33)	0,05 (0,03; 0,08) NNH = 20 (14; 40)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	310 (13,1%)	277 (11,5%)	1,14 (0,98; 1,33)	0,02 (0,00; 0,03)

AEs prowadzące do zakończenia leczenia P/PBO	165 (7,0%)	139 (5,8%)	1,21 (0,97; 1,50)	0,01 (0,00; 0,03)
AEs prowadzące do przerwania/modyfikacji dawkowania leczenia	1217 (51,5%)	1063 (44,2%)	1,16 (1,10; 1,24)	0,07 (0,04; 0,10) NNH = 14 (10; 23)
AEs prowadzące do przerwania/modyfikacji dawkowania P/PBO	723 (30,6%)	632 (26,3%)	1,16 (1,06; 1,27)	0,04 (0,02; 0,07) NNH = 24 (15; 58)
AEs prowadzące do zgonu^^	18/2364 (0,8%)	20/2405 (0,8%)	0,92 (0,49; 1,73)	0,00 (-0,01; 0,00)
Zgon z powodu nawrotu choroby	47 (2,0%)	63 (2,6%)	0,76 (0,52; 1,10)	-0,01 (-0,01; 0,00)
Zgon z innych powodów	71 (0,3%)	12 (0,5%)	6,02 (3,27; 11,07)	0,03 (0,02; 0,03) NNH = 40 (31; 57)

^dane z publikacji von Minckwitz 2017;

^^do zdarzeń kwalifikowanych jako AEs prowadzące do zgonu (*fatal adverse events*) należały nowotwory (łagodne, złośliwe oraz niesprecyzowane) u 9 osób z grupy P+T+CTH i 8 z grupy PBO+T+CTH, zaburzenia kardiologiczne (2 i 3 osoby), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (1 i 3 osoby), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (2 i 2 osoby), zaburzenia żołądka i jelit (0 i 3 osoby), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (2 i 0 osób), zaburzenia krwi i układu chłonnego (1 i 0 osób), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (1 i 0 osób), zaburzenia układu nerwowego (1 i 0 osób) oraz zaburzenia psychiatryczne (0 i 1 osób). Jeden pacjent z grupy P+T+CTH miał AEs prowadzące do zgonu zakwalifikowane zarówno w kategorii zaburzeń układu nerwowego, jak również w kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (stąd przedstawione liczby osób w tej grupie nie sumują się do 18).

Analiza bezpieczeństwa SC-FDC-PT vs. IV+P+T (badanie FeDeriCa)

W analizie odnotowano wynik na granicy istotności statystycznej w zakresie ryzyka wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z którymkolwiek z badanych leków, obserwowaną na niekorzyść SC-FDC-PT (RR = 1,02; 95% CI: 1,00; 1,05).

Pozostałe analizowane punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa P+T+CHT vs. PBO+T+CHT, badanie APHINITY; mediana okresu obserwacji 45,4 mies. (EPAR 2018)

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
≥1 zdarzenie niepożądane (AE)	248/248 (100,0%)	251/252 (99,6%)	1,00 (0,99; 1,02)	0,00 (-0,01; 0,01)
AEs wg związku z leczeniem				
≥1 AE związane z którymkolwiek z badanych leków	247/248 (99,6%)	245/252 (97,2%)	1,02 (1,00; 1,05)	0,02 (0,00; 0,05) NNH = 43 (22; 506)
≥1 AE związane z leczeniem anty-HER2	164/248 (66,1%)	166/252 (65,9%)	1,00 (0,89; 1,14)	0,00 (-0,08; 0,09)
Biegunka związana z leczeniem anty-HER2	76/248 (30,6%)	82/252 (32,5%)	0,94 (0,73; 1,22)	-0,02 (-0,10; 0,06)
≥1AE związane z chemioterapią	246/248 (99,2%)	245/252 (97,2%)	1,02 (1,00; 1,04)	0,02 (0,00; 0,04)
AEs wg ciężkości i stopnia nasilenia				
≥1 AE w stopniu 3-5	121/248 (48,8%)	133/252 (52,8%)	0,92 (0,78; 1,10)	-0,04 (-0,13; 0,05)
≥1 ciężkie AE	40/248 (16,1%)	45/252 (17,9%)	0,90 (0,61; 1,33)	-0,02 (-0,08; 0,05)
≥1 ciężkie AE związane z którymkolwiek z badanych leków^	26/248 (10,5%)	25/252 (9,9%)	1,06 (0,63; 1,78)	0,01 (-0,05; 0,06)
AE prowadzące do zgonu	1†/248 (0,4%)	1††/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,01; 0,01)

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

Porównywane interwencje

Lek Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem (PERT+TRAS) oraz lek Phesgo (PHE) vs trastuzumab (TRAS)

Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorosłe pacjentki chore na HER2-dodatniego raka piersi, u których zostało przeprowadzone leczenie chirurgiczne, i u których występuje wysokie ryzyko wznowy.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia PETR + TRAS lub PHE w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” przedstawiono w projekcie opisu programu B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

Perspektywa

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, czyli NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Należy zaznaczyć, że w niniejszej analizie wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego ze względu na brak współpłacenia.

Horyzont czasowy

Model wykonano w 49-letnim horyzoncie czasowym, co biorąc pod uwagę wiek wejścia do modelu (ok. 51 lat), należy w praktyce uznać za horyzont dożywotni.

Model

Modelowanie kosztów i efektów przeprowadzono w cyklach o długości jednego miesiąca (równego 1/12 roku).

W modelu zastosowano korektę połowy cyklu dla cyklicznych kosztów efektów zdrowotnych, powiązanych ze zdarzeniami. W kalkulacji kosztów leczenia adjuwantowego nie uwzględniano korekty połowy cyklu – są one naliczane zawsze 1 dnia cyklu.

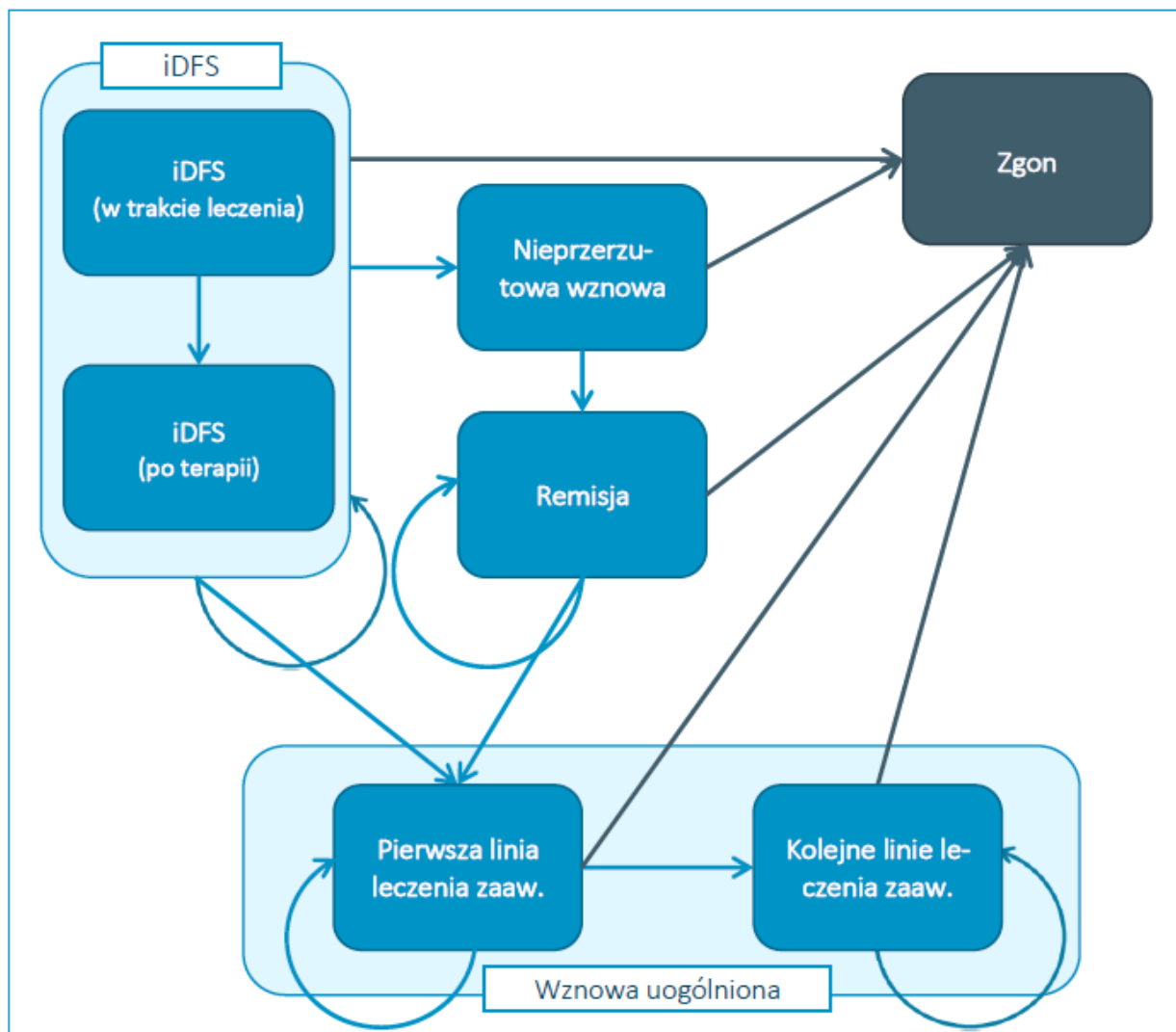
W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W AE wykorzystano probabilistyczny model Markowa, który posiada sześć głównych stanów zdrowia:

- stan wolny od choroby inwazyjnej (iDFS, z ang. *Invasive Disease-Free Survival*):
 - w trakcie leczenia adjuwantowego,
 - po zakończeniu leczenia adjuwantowego,
- nieprzerzutowa wznowa choroby (wznowa miejscowa lub regionalna, rak drugiej piersi),
- stan remisji po nieprzerzutowej wznowie choroby,
- pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej (przerzutowej),

- kolejne linie leczenia choroby zaawansowanej (druga i kolejne linie),
- zgon pacjenta.

Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 3. Schemat graficzny modelu farmakoekonomicznego leczenia wczesnego raka piersi

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykonano de novo model farmakoekonomiczny, oparty na następujących parametrach klinicznych:

- czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS)
- czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS);
- czas trwania terapii (ToT);
- profil bezpieczeństwa;

wyznaczonych na podstawie danych z badania RCT III fazy APHINITY (von Minckwitz 2017, Roche 2026).

Przeżycie całkowite w modelu zależało również od efektywności terapii wykorzystywanych w leczeniu pierwszej linii choroby zaawansowanej (terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem oraz terapii wyłącznie standardową chemioterapią). Dane dotyczące czasu przeżycia bez progresji oraz czasu przeżycia całkowitego po wystąpieniu wznowy uogólnionej (tj. w leczeniu zaawansowanego raka piersi) pochodziły z badań

CLEOPATRA (Swain 2015), M77001 (Marty 2005) oraz (dla pacjentek z wczesną wznową) – z badania EMILIA (Verma 2012).

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty związane z leczeniem adjuwantowym:
 - koszty porównywanych interwencji (pertuzumab + trastuzumab; trastuzumab),
 - koszty podania leków,
 - koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia (w stanie remisji),
- koszty leczenia wznowy raka piersi,
- koszty leczenia systemowego (pierwsza i druga linia leczenia choroby zaawansowanej),
- koszty opieki terminalnej.

W analizie podstawowej przyjęto, że 67% pacjentek otrzyma w warunkach polskich terapię adjuwantową o średniej długości 14 cykli (uprzednia terapia neoadjuwantowa). Pozostałe 33% chorych będzie włączanych na pełne leczenie adjuwantowe: 18 cykli (bez uprzedniej terapii neoadjuwantowej).

Uwzględnione w analizie ceny leków obecnie refundowanych pochodzą z danych NFZ i MZ.

Poniżej przedstawiono koszt refundacji wnioskowanych interwencji dla płatnika w przeliczeniu na 1 cykl trzytygodniowy z uwzględnieniem RSS. Zgodnie ChPL Phesgo i ChPL Perjeta leczenie trwa 18 cykli lub 1 rok.

Tabela 17. Koszty poszczególnych produktów na cykl leczenia

Produkt	koszt / cykl
leczenie nasycające (cykl 1)	
Phesgo	
Perjeta + trastuzumab	
Perjeta	
trastuzumab	
leczenie podtrzymujące (kolejne cykle)	
Phesgo	
Perjeta + trastuzumab	
Perjeta	
trastuzumab	

*koszt ważony: 93,2% SC i 6,8% biosymilar IV

Koszty podania były zależne od drogi podania leków. W przypadku podań podskórnych (produkt Phesgo podawany w kolejnych cyklach leczenia podtrzymującego), większość pacjentów otrzymywało leki w trybie ambulatoryjnym, dla którego przyjęto koszt 273,05 zł na cykl. W przypadku schematu PERT+TRAS – ze względu na to, że dożylnie podawany lek Perjeta podawany jest w tym samym dniu co trastuzumab, koszt cyklu podania przyjęto na poziomie wyceny hospitalizacji jednodniowej (910,17 zł) bez względu na rodzaj skojarzonego trastuzumabu.

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu uwzględniono wartości użyteczności stanów zdrowia dla następujących stanów zdrowotnych:

- okres wolny od choroby inwazyjnej (idfs),
- nieprzerzutowy nawrót choroby,
- stan remisji,
- pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej,
- kolejne linie leczenia choroby zaawansowanej,
- zgon.

W wariancie podstawowym zostały one wyznaczone na podstawie danych z badania APHINITY dla wczesnego raka piersi i z publikacji Kaur 2022 dla raka zaawansowanego.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej dla Phesgo (PHE)

Parametr	PHE	TRAS
Efekt [QALY]	14,21	13,69
Efekt inkrementalny [QALY]		0,52
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]	304 509	108 265
Koszt inkrementalny [zł]		192 245
ICUR [zł/QALY]		376 332
Z RSS		
Koszt leczenia [zł]		108 265
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PHE w miejsce TRAS jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania PHE vs TRAS wyniósł 376 tys. zł/ QALY w wariancie bez RSS. Oszacowany ICUR dla porównania PHE vs TRAS wyniósł w wariancie z RSS. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej dla Perjeta (PERT+TRAS)

Parametr	PERT+TRAS	TRAS
Efekt [QALY]	14,21	13,69
Efekt inkrementalny [QALY]		0,52
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]	248 103	108 265
Koszt inkrementalny [zł]		139 838
ICUR [zł/QALY]		268 163
Z RSS		
Koszt leczenia [zł]		108 265
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PERT+TRAS w miejsce TRAS jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania PERT+TRAS vs TRAS wyniósł 268 tys. zł/ QALY w wariancie bez RSS. Oszacowany ICUR dla porównania PERT+TRAS vs TRAS wyniósł w wariancie z RSS. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 20. Wyniki analizy progowej

Progowa cena zbytu netto [zł]	
z RSS	
Perjeta 420 mg	
Phesgo 1200 mg/600 mg	
Phesgo 600 mg/600 mg	
bez RSS	
Perjeta 420 mg	
Phesgo 1200 mg/600 mg	
Phesgo 600 mg/600 mg	

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT (APHINITY) dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (analiza wartości skrajnych) oraz wielokierunkową analizę wrażliwości (analiza scenariuszowa).

Analiza jednokierunkowa

W większości scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości zmiany ICUR wynosiły do $\pm 10\%$.

Parametry o większym wpływie na wyniki (z RSS) w porównaniu terapii PERT+TRAS vs. TRAS to:

- brak uwzględnienia stóp dyskontowania: spadek ICUR o 54%,
- alternatywne modelowanie krzywej iDFS poprzez HR z badania PEONY: spadek ICUR o 54% lub poprzez model parametryczny Gompertza: wzrost ICUR o 7%, oraz
- naliczanie u wszystkich pacjentek pełnego leczenia adjuwantowego (18 cykli, zakładając brak stosowania neoadjuwantu anty-HER2): wzrost ICUR o 18%.

Parametry o większym wpływie na wyniki (z RSS) w porównaniu terapii PHE vs. TRAS to:

- erozja ceny Phesgo po wejściu biopodobnego pertuzumabu o -44% lub o -12%: spadek ICUR odpowiednio o 67% i 18%,
- brak uwzględnienia stóp dyskontowania: spadek ICUR o 56%,
- alternatywne modelowanie krzywej iDFS poprzez HR z badania PEONY: spadek ICUR o 52% lub poprzez model parametryczny Gompertza: wzrost ICUR o 7%, oraz
- naliczanie u wszystkich pacjentek pełnego leczenia adjuwantowego (18 cykli, zakładając brak stosowania neoadjuwantu anty-HER2): wzrost ICUR o 20%.

W żadnym z rozpatrywanych scenariuszy w wariancie z RSS nie nastąpiła zmiana wnioskowania.

Analiza wielokierunkowa

W wariancie z RSS zastosowanie terapii PERT+TRAS jest kosztowo-efektywne z prawdopodobieństwem

W wariancie z RSS zastosowanie terapii PHE jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem

³ 244 821 zł/QALY0,82

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Analiza jednokierunkowa i analiza probabilistyczna.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia AE przedstawione przez Wnioskodawcę (rozdz. 8 AE Wnioskodawcy):

- Niepewności związane z szacowaniem odsetka pacjentek z uprzednim leczeniem neoadjuwantowym

„(...) liczba cykli pertuzumabu i trastuzumabu w leczeniu adjuwantowym jest uzależniona od liczby cykli zastosowanej przed operacją, biorąc pod uwagę, że łączna długość leczenia anty-HER2 powinna wynosić 18 cykli lub 1 rok, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego. Ze względu na powyższe, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Perjeta oraz produktu Phesgo we wnioskowanym wskazaniu, w polskiej praktyce klinicznej pacjentki po uprzednim leczeniu anty-HER2 otrzymają leczenie adjuwantowe o długości średnio 14 cykli.

W analizie przyjęto, że w warunkach polskich leczenie adjuwantowe w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie stanowić przedłużenie leczenia rozpoczętego przed operacją u większości pacjentek (67% - około 830 spośród 1200 chorych z populacji docelowej por. oszacowanie populacji docelowej, BIA Perjeta Phesgo 2026), jednak odsetek pacjentek stosujących trastuzumab lub pertuzumab z trastuzumabem na etapie przedoperacyjnym nie jest znany, co stanowi ograniczenie analizy.

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant konserwatywny uwzględniający stosowanie pełnej terapii adjuwantowej (18 cykli) wraz z kosztami chemioterapii. W analizie PERT+TRAS vs. TRAS uzyskano wzrost wskaźnika ICUR o ok. 18% wzgl. analizy podstawowej, natomiast w analizie PHE vs. TRAS wariant ten prowadził do wzrostu ICUR o ok. 20% wzgl. analizy podstawowej. (...)”

- Niepewności związane z rozpoczęciem refundacji produktów biopodobnych do Perjeta

„W lutym 2026 roku Europejski Komitet ds. Produktów Lekowych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zatwierdził rekomendację dopuszczenia Poherty (pertuzumab) - produktu biopodobnego do Perjeta - do stosowania

w leczeniu raka piersi, otwierając tym samym drogę do uzyskania przez ten lek oficjalnego pozwolenia na wprowadzenie go na rynek (EMA 2026).

W przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji produktów Perjeta oraz Phesgo we wnioskowanym wskazaniu, możliwe jest rozpoczęcie refundacji produktów biopodobnych leku Perjeta (w tym Poherdy), co będzie się wiązało ze zmianą wydatków na wnioskowane interwencje, stąd stanowi ograniczenie analizy.

Należy jednak zauważyć, że biorąc pod uwagę wnioskowane instrumenty dzielenia ryzyka (w przypadku produktu Phesgo) oraz mechanizmy ustalania limitu finansowania w obrębie grupy limitowej (w przypadku leku Perjeta), od rozpoczęcia refundacji produktów biopodobnych Perjeta efektywne ceny wnioskowanych interwencji będą niższe od przyjętych w niniejszej analizie (...). W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano warianty z uwzględnieniem obniżonych, prognozowanych cen wnioskowanych interwencji w całym horyzoncie pierwszej decyzji refundacyjnej wnioskowanym wskazaniu."

- Niepewności związane z podaniem leków w formie podskórnej (podanie ambulatoryjne vs hospitalizacja)

„(...) ograniczeniem analizy jest sposób rozliczenia świadczenia związanego z podaniem leków w formie podskórnej. W analizie uwzględniono, że podanie ambulatoryjne będzie rozliczane odbywać się w 90% przypadków podania leku w formie podskórnej, natomiast 10% będą stanowiły podania w ramach hospitalizacji.

Powyższe założenie przyjęto zgodnie z założeniami Wnioskodawcy zastosowanymi także we wnioskach refundacyjnych Phesgo 2025 (Zlecenie MZ 81/2025) oraz Tecentriq 2024 (Zlecenie MZ 97/2024).

Odsetek podań ambulatoryjnych równy 90% może być uzasadniony etapem leczenia (terapia pooperacyjna), gdzie pacjentki są w względnie dobrym stanie zdrowotnym w porównaniu z chorymi leczonymi w stadium zaawansowanym. Jednocześnie, po uprzednim leczeniu przedoperacyjnym nie stosuje się jednocześnie chemioterapii podawanej dożylnie, co stanowi dodatkową przesłankę za brakiem konieczności hospitalizacji pacjentek.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant z założeniem rozliczenia podań podskórnych w ramach świadczenia ambulatoryjnego u 63% pacjentek"

- Niepewności związane z skutecznością leczenia w chorobie zaawansowanej

„W modelu, w fazie choroby zaawansowanej (przerzutowej), przeżycie pacjentek oszacowano na podstawie badań interwencji stosowanych w jej leczeniu. Przyjęte udziały poszczególnych technologii medycznych w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej mają więc wpływ nie tylko na koszty, ale i efekty zdrowotne osiągane w modelu.

Łączenie wyników różnych badań w jednym modelu związane jest z wieloma ograniczeniami, chociażby dotyczącymi porównywalności pomiędzy populacjami pacjentek w tych badaniach. Niemniej wyniki badania APHINITY, wykorzystywanego jako główne źródło dla fazy przed nawrotem choroby nie mogą być ekstrapolowane na fazę ponawrotową, co uzasadnia konieczność uwzględnienia wyników innych badań.

W modelu uwzględniono jedynie efektywność terapii stosowanych w pierwszej linii choroby zaawansowanej i koszty pierwszej oraz drugiej linii. Pominięcie efektywności drugiej linii leczenia ma na celu utrzymanie poziomu skomplikowania modelu ekonomicznego na rozsądnym poziomie, a także uniknięcia przyjmowania kolejnych, wysoce niepewnych założeń. Należy przy tym zaznaczyć, że przeprowadzona walidacja zewnętrzna na wysoką zgodność projekcji przeżycia całkowitego uzyskanych w modelu z obserwowanym przeżyciem (10-letnie krzywe Kaplana-Meiera OS) w badaniu APHINITY.

Dodatkowe ograniczenie w kontekście modelowania kosztów leczenia po wystąpieniu wznowy stanowiła definicja nawrotów wczesnych. W analizie przyjęto definicję zgodnie z programem lekowym B.9.FM (MZ 17/03/2026), zgodnie z którą wznowę wczesną klasyfikuje się jako wystąpienie przerzutów w okresie 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia adjuwantowego, co oznacza w przybliżeniu okres do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego (zakładając pełny, roczny okres leczenia pooperacyjnego). Jednocześnie, w badaniu EMILIA dla leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) wczesną wznowę definiowano jako wystąpienie przerzutów w okresie 18 miesięcy od rozpoczęcia terapii pooperacyjnej. Zastosowanie przyjętego w analizie założenia (wczesna wznowa jako 24 mies. od rozpoczęcia leczenia) jest jednak konieczne dla zachowania spójności z programem lekowym w kontekście refundacji trastuzumabu emtanzyna"

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Przyjęte odsetki pacjentek uprzednio leczonych neoadjuwantowo oraz stosujących leczenie *de novo* zostały ustalone arbitralnie. Założenia te nie zostały podparte dodatkowymi źródłami, np. opiniami klinicystów. Choć Perjeta w leczeniu neoadjuwantowym jest refundowana od września 2019 roku wg wnioskodawcy liczba pacjentek stosujących trastuzumab lub pertuzumab z trastuzumabem na etapie przedoperacyjnym nie jest znana.

Niemniej wszystkie powyższe wątpliwości i wynikające z nich założenia alternatywne zostały przetestowane w analizie wrażliwości.

Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził trzy typy walidacji: wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

Sprawdzono poprawność działania modelu poprzez testowanie wartości skrajnych i zerowych kluczowych parametrów oraz poprawność równowagi stanów w kolejnych cyklach modelu. Nie stwierdzono błędów w strukturze modelu ani wprowadzonych danych.

Walidacja konwergencji

„W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono dwa opracowania ekonomiczne w postaci publikacji pełnotekstowych: Garrison 2019 oraz Nusawat 2024.

W obu opracowaniach ocenę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (odpowiednio: w Stanach Zjednoczonych [Garrison 2019] oraz w Japonii [Nusawat 2024]), a opisane wyniki analizy pochodziły z modelu Markowa, który miał analogiczną strukturę do przedstawionego w niniejszej analizie (model Markowa z 6 stanami zdrowia: (1) przeżycie bez choroby inwazyjnej (iDFS); (2) nawrót bez przerzutów; (3) remisja; (4) pierwsza linia przerzutowego raka piersi (mBC); (5) kolejne linie w mBC; i (6) zgon). W obu analizach ocenianą interwencję stanowiła terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem oraz możliwą chemioterapią, natomiast jako komparator przyjęto trastuzumab +/- CTH.

Zarówno w badaniu Garrison 2019, jak i w badaniu Nusawat 2024, terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym chorych na wczesnego raka piersi została uznana za opłacalną (ICUR 87 929 \$/QALY dla proggu 50 000 \$/QALY-175 000 \$/QALY [Garrison 2019] oraz 24 561 \$/QALY dla proggu 34 500 \$/QALY [Nusawat 2024]).

W ramach wyszukiwania uzupełniającego raportów zagranicznych agencji HTA, odnaleziono 4 analizy ekonomiczne: NICE 2018 (ICUR: 34 087 £/QALY - ocena wnioskodawcy; ICUR: 60 679 £/QALY - ocena ERG), SMC 2020 (ICUR: 31 412 £/QALY - ocena wnioskodawcy), NCPE 2019 (ICUR: 58 285 €/QALY - ocena wnioskodawcy; ICUR: 75 400 €/QALY - ocena analityków NCPE), CADTH/CDA-AMC 2018 (ICUR: 32 202 \$/QALY - ocena wnioskodawcy; ICUR: 75 904 \$/QALY - ocena EGP).”

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna potwierdziła, że model wiarygodnie odzwierciedla rzeczywiste wyniki kliniczne. Prognozowane wartości OS i iDFS uzyskane na podstawie dopasowanych krzywych przeżycia były zbliżone do wyników obserwowanych badaniach klinicznych (APHINITY, EMILIA, CLEOPATRA, HERA, BCIRG 006, NSABP B-31, NCCTG N9831), co potwierdza poprawność modelowania.

Ocena danych wejściowych założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie z wykorzystaniem alternatywnych wartości dotyczących kosztów leczenia, sposobu modelowania, definicji remisji i użyteczności zdrowia.

5.3.2. **Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Płatnika publicznego, tożsama z perspektywą wspólną.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy odpowiadający czasowi obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.

Struktura modelu

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Do oszacowań wielkości populacji docelowej wykorzystano źródła:

- opinie eksperckie,
- publikacje oraz wytyczne kliniczne,
- dane KRN,
- założenia i oszacowania własne Wnioskodawcy.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1. BIA wnioskodawcy.

Udziały w rynku

Udziały schematów leczenia rozpatrywano w podziale na subpopulacje: leczonych uprzednio neoadjuwantowo oraz nieleczonych uprzednio neoadjuwantowo. Oszacowanie udziałów pacjentek włączanych na leczenie w scenariuszu nowym przeprowadzono w dwóch etapach:

1. prognoza odsetka pacjentek włączanych na pertuzumab (produkt Perjeta lub Phesgo) – według założeń wnioskodawcy,
2. prognoza odsetka pacjentek leczonych produktem Perjeta oraz odsetka pacjentek leczonych produktem Phesgo spośród włączanych na pertuzumab – wg założeń wnioskodawcy.

Leczeni uprzednio neoadjuwantowo

Włączani na pertuzumab

Większość pacjentek leczonych neoadjuwantowo otrzyma pertuzumab. W wariantcie podstawowym, w subpopulacji uprzednio leczonej neoadjuwantowo przyjęto, że [redacted] (prognozy wnioskodawcy) będzie włączanych na leczenie adjuwantowe pertuzumabem (produkt Perjeta lub Phesgo)

Leczeni produktem Perjeta oraz leczeni produktem Phesgo

Spośród chorych włączanych na leczenie adjuwantowe pertuzumabem, prognozowane udziały pacjentek otrzymujących produkt Perjeta oraz produkt Phesgo, zgodnie z założeniami wnioskodawcy wynoszą w I roku [redacted]

Uwzględniając udziały pacjentek włączanych na pertuzumab oraz powyższe odsetki, wyznaczono udziały chorych wykorzystywane w analizie:

[REDACTED]

Nieleczeni uprzednio neoadjuwantowo

Włączani na pertuzumab

W wariantcie podstawowym, w subpopulacji uprzednio nieleczonej neoadjuwantowo przyjęto, że [REDACTED] (prognozy wnioskodawcy) będzie włączanych na leczenie adjuwantowe pertuzumabem (produkt Perjeta lub Phesgo).

Leczeni produktem Perjeta oraz leczeni produktem Phesgo

Spośród chorych włączanych na leczenie adjuwantowe pertuzumabem, prognozowane udziały pacjentek otrzymujących produkt Perjeta oraz produkt Phesgo przyjęto analogicznie do subpopulacji leczonej uprzednio neoadjuwantowo.

Udziały chorych wykorzystywane w analizie, w subpopulacji uprzednio nieleczonej neoadjuwantowo wynoszą:

[REDACTED]

Tabela 22. Struktura udziałów pacjentów w scenariuszu nowym

Strategia leczenia	Uprzednio leczeni neoadjuwantowo		Uprzednio nieleczeni neoadjuwantowo	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Perjeta + trastuzumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Phesgo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Trastuzumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dawkowanie

Na podstawie ChPL Perjeta, ChPL Phesgo oraz wnioskowanego programu lekowego określono, że dawkowanie produktów leczniczych obejmuje dawkę nasycającą podawaną w pierwszym cyklu leczenia oraz dawki podtrzymujące podawane co 3 tygodnie. W przypadku produktu Perjeta dawka nasycająca wynosi 840 mg pertuzumabu, a dawka podtrzymująca 420 mg pertuzumabu. W przypadku produktu Phesgo dawka nasycająca wynosi 1200 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu, natomiast dawka podtrzymująca wynosi 600 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu. Całkowity czas aktywnej terapii anty-HER2 w leczeniu okołoperacyjnym wynosi maksymalnie 12 miesięcy lub 18 podań co 3 tygodnie, lub do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o przerwaniu leczenia.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty związane z leczeniem adjuwantowym
 - Koszty porównywalnych interwencji (schematy PERT+TRAS, PHE oraz TRAS),
 - Koszty podania leków,
 - Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
 - Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty monitorowania po zakończeniu leczenia (w stanie remisji)
- Koszty leczenia wznowy raka piersi
 - Koszty leczenia systemowego (pierwsza i druga linia leczenia choroby zaawansowanej),
 - Koszty opieki terminalnej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1 257	1 280
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	4 908*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

*Prognoszona liczba pacjentów w 2026 r. leczonych w ramach PL B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – z RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty Phesgo (PLN)	0	0				
w tym refundacja Phesgo	0	0				
Koszty Perjeta + TRAS (PLN)	0	0				
w tym refundacja Perjeta	0	0				
Koszty TRAS (PLN)	25 762 878	45 218 361				
Koszty sumaryczne (PLN)	25 762 878	45 218 361				

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – bez RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty Phesgo (PLN)	0	0	115 556 013	231 942 425	115 556 013	231 942 425
w tym refundacja Phesgo	0	0	108 352 170	217 851 770	108 352 170	217 851 770
Koszty Perjeta + TRAS (PLN)	0	0	22 307 052	39 829 824	22 307 052	39 829 824
w tym refundacja Perjeta	0	0	17 416 573	30 956 430	17 416 573	30 956 430
Koszty TRAS (PLN)	25 762 878	45 218 361	5 490 127	5 081 302	-20 272 751	-40 137 059
Koszty sumaryczne (PLN)	25 762 878	45 218 361	143 353 192	276 853 551	117 590 314	231 635 190

Wyniki BIA wnioskodawcy wykazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi wydatkami. Całkowite wydatki NFZ w wariantcie prawdopodobnym wyniosą 117,6 mln zł w I roku i 231,6 mln zł w II roku refundacji (bez RSS).

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w przeprowadzonej analizie wpływu na budżet oprócz podstawowego wariantu analizy zaprezentował również alternatywne warianty analizy: maksymalny oraz minimalny. Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (warianty skrajne) – z RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty Perjeta (PLN)						
minimalny	0	0				
maksymalny	0	0				
Koszty Phesgo (PLN)						
minimalny	0	0				
maksymalny	0	0				
Koszty sumaryczne (PLN)						
minimalny	25 762 878	45 218 361				
maksymalny	25 762 878	45 218 361				

Całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej w wariantcie z RSS wiązać się będą i wyniosą min. w I roku i w II roku analizy oraz max. w I i w II roku analizy.

Łącznie w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2027-2028 r.), inkrementalne wydatki są niższe o w wariantcie min. oraz wyższe o w wariantcie max. względem oszacowania podstawowego.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (warianty skrajne) – bez RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty Perjeta (PLN)						
minimalny	0	0	13 425 832	24 875 086	13 425 832	24 875 086
maksymalny	0	0	22 376 386	35 002 887	22 376 386	35 002 887
Koszty Phesgo (PLN)						
minimalny	0	0	83 524 029	176 026 311	83 524 029	176 026 311
maksymalny	0	0	139 206 715	244 356 948	139 206 715	244 356 948
Koszty sumaryczne (PLN)						
minimalny	25 762 878	45 218 361	116 405 087	232 271 028	90 642 209	187 052 667
maksymalny	25 762 878	45 218 361	176 833 227	305 268 344	151 070 349	260 049 983

Całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej w wariantcie bez RSS wiązać się będą ze wzrostem wydatków płatnika publicznego i wyniosą min. 90,6 mln zł w I roku i 187,1 mln zł w II roku analizy oraz max. 151,1 mln zł w I i 260,5 mln zł w II roku analizy.

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

W przeprowadzonej analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy wykazano, że największy wpływ na wyniki analizy mają:

- Uwzględnienie wejścia produktów biopodobnych (Bx) do Perjeta (od lipca 2027) – spadek wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej o -23% (z RSS) i o -30% (bez RSS);
- Liczebność populacji docelowej: min. – spadek wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej o -13% (zarówno z RSS, jak i bez RSS);
- Uwzględnienie wejścia produktów biopodobnych (Bx) do Perjeta (od lipca 2028) – spadek wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej o -8% (z RSS) i o -22% (bez RSS);
- Liczebność populacji docelowej: max. – wzrost wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej o 13% (zarówno z RSS, jak i bez RSS);

- Niższy o 10% odsetek pacjentek z wcześniejszym leczeniem neoadjuwantowym – wzrost wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej o 7% (zarówno z RSS, jak i bez RSS).

Parametry użyte w analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 8.3. BIA wnioskodawcy, natomiast szczegółowe wyniki analizy wrażliwości w rozdziale 8.3.1 (z uwzględnieniem RSS) oraz 8.3.2 (bez RSS) BIA.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie danych KRN oraz opinii ekspertów.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont czasowy analizy: 2-letni.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przedstawione przez Wnioskodawcę udziały w scenariuszu nowym analiz zostały oparte wyłącznie na założeniach własnych. Założenie nie zostało poparte dodatkowymi źródłami.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Przyjęte w analizie komparatory są spójne pomiędzy analizami AE, AKL oraz BIA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Produkt leczniczy Phesgo/Perjeta nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowane przez wnioskodawcę we wniosku roczne wielkości dostaw pozwolą na pokrycie zapotrzebowania podstawowego leczenia.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Poza analizą wariantów minimalnego i maksymalnego opartych na liczebności populacji docelowej, wnioskodawca przeprowadził także analizę wrażliwości, w której testował wpływ alternatywnych wartości wybranych parametrów.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia BIA przedstawione przez Wnioskodawcę (rozdz. 11 BIA Wnioskodawcy):

- Ze względu na rekomendację CHMP dotyczącą dopuszczenia leku *Poherdy* (pertuzumab) - produktu biopodobnego do *Perjeta* - do stosowania w leczeniu raka piersi, w przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji produktów *Perjeta* oraz *Phesgo* we wnioskowanym wskazaniu, możliwe jest rozpoczęcie refundacji produktów biopodobnych leku *Perjeta* (w tym *Poherdy*, EMA 2026). Będzie się to wiązało ze zmianą wydatków na wnioskowane interwencje, stąd stanowi ograniczenie analizy. Jednocześnie należy jednak zauważyć, że przy założeniu refundacji wspomnianych produktów biopodobnych, raportowane wyniki stanowią podejście konserwatywne. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano warianty zakładające rozpoczęcie refundacji produktów biopodobnych do *Perjeta* od lipca 2027 lub od stycznia 2028. Uzyskane wyniki analizy wrażliwości wskazały na prognozowane – w

wariancie z RSS - obniżenie wydatków inkrementalnych o 23% (Bx od lipca 2027) lub o 8% (Bx od stycznia 2028) względem analizy podstawowej.

- Ograniczenie analizy stanowią udziały pacjentów włączanych na pertuzumab (włączanych na lek Perjeta lub lek Phesgo) biorąc pod uwagę znaczny wpływ powyższych odsetków na wyniki analizy podstawowej. W analizie wpływu na budżet przeprowadzonej dla przez NICE (TA569 Costing Template, terapii adjuwantowej lekiem Perjeta), założono, że 51% chorych w pierwszym roku i 90% chorych w drugim roku refundacji będzie włączanych na pertuzumab w leczeniu adjuwantowym. Odsetki te były niższe choć zbliżone do zastosowanych w niniejszej analizie. W wariantach minimalnym i maksymalnym rozpatrywano alternatywne udziały pacjentów otrzymujących pertuzumab.
- Kolejnym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie liczebności populacji docelowej, biorąc pod uwagę szereg rozpatrywanych kryteriów kwalifikacji. W niniejszej analizie, rozpatrywano jednak udziały literaturowe z kilku źródeł danych, co pozwoliło na porównanie odnalezionych odsetków i minimalizację niepewności oszacowania. Dodatkowo, zmiany w niektórych parametrach oszacowania populacji testowano w ramach analizy wrażliwości.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W związku z faktem, że wszystkie koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale BIA.
- Przedstawione przez Wnioskodawcę udziały w scenariuszu nowym analiz zostały oparte wyłącznie na założeniach własnych. Założenie nie zostało poparte dodatkowymi źródłami.

Ankietowana przez Agencję ekspertka dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej wskazała, że po objęciu refundacją wnioskowanej technologii z leczenia skorzystałoby około 10-15% pacjentów, natomiast dr n. med. Katarzyna Pogoda, przewodnicząca Sekcji Raka Piersi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej wskazała, że odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wyniesie 80-90%.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Otrzymano uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” od ankietowanej przez Agencję ekspertki dr n. med. Katarzyny Pogody, Przewodniczącej Sekcji Raka Piersi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Zestawienie wybranych uwag do zapisów proponowanego programu lekowego

Część programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	Popieram kryterium wysokiego ryzyka, ale pN+ należy jednoznacznie zdefiniować jako co najmniej jeden makroprzerzut >2 mm. Należy wyłączyć pN1mi i pN0(i+). Takie ograniczenie odpowiada populacji z udowodnioną korzyścią w APHINITY.
Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia	Po leczeniu przedoperacyjnym: udokumentowane wyjściowo cN+ oraz pCR zdefiniowana jako ypT0/is ypN0. Po operacji pierwotnej: makroprzerzutowe pN+ >2 mm. Wyjściowe cN+ powinno wynikać z dokumentacji badania klinicznego i obrazowego, najlepiej z potwierdzeniem patologicznym, jeśli było klinicznie zasadne i możliwe.
Określenie czasu leczenia pacjenta w programie	Popieram łączny maksymalny czas leczenia anty-HER2 do 12 miesięcy / 18 podań co 3 tygodnie, z wliczeniem podań przedoperacyjnych. Nie ma podstaw do rutynowego wydłużania terapii. Przerwy i wznowienie zgodnie z ChPL i oceną kliniczną.
Kryteria wyłączenia pacjenta z udziału w programie	Wyłączyć: pN0, pN0(i+), pN1mi; resztkową chorobę inwazyjną po leczeniu przedoperacyjnym (preferowane T-DM1); brak potwierdzenia HER2-dodatniości; przeciwwskazania lub nieakceptowalną toksyczność terapii anty-HER2. Ocena kardiologiczna zgodnie z ChPL.
Dawkowanie leków w programie	Obie postaci należy traktować jako równoważne opcje: pertuzumab + trastuzumab dożylnie oraz Phesgo podskórnie. Należy dopuścić zmianę drogi podania bez ponownej kwalifikacji, zgodnie z ChPL. Program nie powinien narzucać jednej postaci; wybór powinien uwzględniać preferencję chorej, sytuację kliniczną, logistykę i koszt.
Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	Nie należy powtarzać wiarygodnych wyników już dostępnych w dokumentacji. LVEF przed leczeniem i następnie zasadniczo co około 3 miesiące, z dostosowaniem do ryzyka i ChPL. Morfologia i biochemia zgodnie ze stosowaną chemioterapią oraz stanem klinicznym. Rutynowe powtarzanie badań obrazowych u bezobjawowych chorych poza wskazaniami klinicznymi nie powinno być warunkiem rozliczenia.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leków Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) oraz Perjeta (pertuzumab) + trastuzumab we wskazaniu leczenie adjuwantowe, dorosłych chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Dania - <https://medicinraadet.dk/>
- Irlandia - <https://www.ncpe.ie/>
- Szkocja - <https://scottishmedicines.org.uk/>
- Australia - <https://pbac.pbs.gov.au/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.08.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Phesgo, Perjeta, pertuzumab, trastuzumab. Odnaleziono łącznie 12 rekomendacji, w tym dotyczących Phesgo (G-BA 2023, SMC 2021, NCPE 2021, HAS 2021) oraz Perjeta (Medicinradets 2026, G-BA 2023, SMC 2020, NCPE 2019, HAS 2019, NICE 2019, PBAC 2018/2019 oraz CDA-AMC 2018).

Rekomendacje pozytywne (Medicinradets 2026: Perjeta) oraz rekomendacje wykazujące dodatkową korzyść kliniczną (G-BA 2023: Phesgo i Perjeta) zalecają stosowanie skojarzenia pertuzumabu z trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym, wczesnego raka piersi HER2-dodatniego z wysokim ryzykiem nawrotu, jednak wskazują na niewielką dodatkową korzyść (G-BA 2023) oraz niepewności dotyczące działań niepożądanych oraz rzeczywistego wpływu na przeżywalność (Medicinradets 2026).

W rekomendacji pozytywnej warunkowo zarówno dla Phesgo (SMC 2021) i Perjeta (NICE 2019, SMC 2020) ograniczenie odnosi się do stosowania wnioskowanych technologii u pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych. Rekomendacja pozytywna warunkowo NICE 2019 dla Perjeta wskazuje na niepewności dotyczące dowodów skuteczności klinicznej i w związku z tym szacunków efektywności kosztowej.

Rekomendacje negatywne dla Phesgo (NCPE 2021, HAS 2021) i Perjeta (NCPE 2019, HAS 2019, PBAC 2018/2019 oraz CDA-AMC 2018) związane są z niepewnościami dotyczącymi istnienia klinicznie istotnych korzyści oraz ograniczeń związanych z oszacowaniami efektywności kosztowej i opłacalnością względem innych metod leczenia. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 30. Rekomendacje refundacyjne dla Phesgo, Perjeta/pertuzumab + trastuzumab

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
Phesgo		
G-BA 2023 (data ostatniej aktualizacji 23.04.2024)	Leczenie adjuwantowe dorosłych pacjentów z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi o wysokim ryzyku nawrotu.	Występuje dodatkowa korzyść kliniczna Lek Phesgo jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi HER2-dodatnim, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu choroby. Dodatkowe korzyści w porównaniu z odpowiednim komparatorem w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi HER2-dodatnim, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu choroby. Odpowiednia terapia porównawcza: schemat leczenia obejmujący trastuzumab, taksan (paklitaksel lub docetaksel) oraz w razie potrzeby antracyklinę (doksorubicynę lub epirubicynę) Zakres i prawdopodobieństwo dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania pertuzumabu/trastuzumabu w połączeniu z chemioterapią w porównaniu z trastuzumabem w połączeniu z chemioterapią: Wskazanie na niewielką dodatkową korzyść.
SMC 2021	Leczenie adjuwantowe dorosłych chorych z wczesnym, HER2-pozytywnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.	Rekomendacja pozytywna warunkowo 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.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2021	Leczenie adjuwantowe dorosłych pacjentów z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu.	Rekomendacja negatywna Negatywna opinia w sprawie refundacji w odniesieniu do obu wskazań w połączeniu z chemioterapią w: - leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub we wczesnym stadium, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu, - leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim we wczesnym stadium, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu. W analizowanym wniosku wydano również pozytywną opinię dotyczącą refundacji w połączeniu z docetaksem wyłącznie w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub nawracającym miejscowo, niepodlegającym resekcji rakiem piersi HER2-dodatnim, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami anty-HER2 ani chemioterapią z powodu choroby przerzutowej. Należy podkreślić, że Komitet uznał, iż korzyść kliniczna wynikająca ze stosowania leku PERJETA (pertuzumab) w połączeniu z trastuzumabem i chemioterapią była niewystarczająca w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym wczesnego raka piersi. W związku z tym lek PERJETA (pertuzumab) nie odgrywa żadnej roli w ścieżce leczenia w przypadku tych dwóch wskazań.
NCPE 2021	Leczenie dorosłych chorych z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.	Rekomendacja negatywna NCPE po przeprowadzeniu szybkiej oceny (rapid review) nie rekomendowało konieczności pełnej oceny HTA i wydało negatywną rekomendację dot. refundacji terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem (Phesgo) w leczeniu 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.
Perjeta		
Medicinradets 2026	Leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2-dodatniego o wysokim ryzyku nawrotu	Rekomendacja pozytywna Pertuzumab (Perjeta) w połączeniu z trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi HER2-dodatniego o wysokim ryzyku nawrotu. Duńska Rada ds. Leków zaleca stosowanie pertuzumabu w terapii uzupełniającej w połączeniu z trastuzumabem jako potencjalne leczenie standardowe. Badania wskazują, że pertuzumab w połączeniu z trastuzumabem może zapewnić niewielkie wydłużenie przeżycia i zapobiec nawrotom choroby u części pacjentów. Dodanie pertuzumabu zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, a koszty leczenia są wyższe niż w przypadku dotychczasowego leczenia. Istnieją niepewności dotyczące rzeczywistego wpływu na przeżywalność w duńskiej praktyce klinicznej.
G-BA 2023 (data ostatniej aktualizacji 23.04.2024)	Leczenie adjuwantowe dorosłych pacjentów z wczesnym HER2- dodatnim rakiem piersi o wysokim ryzyku nawrotu.	Występuje dodatkowa korzyść kliniczna Lek Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi HER2-dodatnim, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu choroby. Dodatkowe korzyści w porównaniu z odpowiednim komparatorem w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi HER2-dodatnim, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu choroby. Odpowiednia terapia porównawcza: schemat leczenia obejmujący trastuzumab, taksan (paklitaksel lub docetaksel) oraz w razie potrzeby antracyklinę (doksorubicynę lub epirubicynę). Zakres i prawdopodobieństwo dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i z chemioterapią w porównaniu z trastuzumabem w połączeniu z chemioterapią: Wskazanie na niewielką dodatkową korzyść.
SMC 2020	Leczenie adjuwantowe dorosłych pacjentów z wczesnym, HER-2 dodatnim rakiem piersi, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu.	Rekomendacja pozytywna warunkowo Wskazanie będące przedmiotem oceny: do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi HER2-dodatnim, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu choroby. Ograniczenie SMC: do stosowania u pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NCPE 2019	Leczenie adjuwantowe dorosłych pacjentów z rakiem piersi HER2-dodatnim, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu.	Rekomendacja negatywna Pertuzumab (Perjeta) stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem piersi HER2-dodatnim, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu choroby. NCPE zaleca, aby pertuzumab (w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią) stosowany w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z rakiem piersi HER2-dodatnim, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu choroby (określone w niniejszym dokumencie jako choroba z zajęciem węzłów chłonnych lub z ujemnym wynikiem badania receptorów hormonalnych), nie był brany pod uwagę w ramach refundacji, chyba że uda się poprawić jego opłacalność w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia.
HAS 2019	Leczenie adjuwantowe dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi HER2 dodatnim, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu.	Rekomendacja negatywna Korzyści medyczne wynikające ze stosowania leku Perjeta są niewystarczające, aby uzasadnić pokrycie kosztów leczenia ze środków publicznych w ramach wskazań zawartych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu będącym przedmiotem wniosku.
NICE 2019	Leczenie adjuwantowe dorosłych chorych z wczesnym HER2 pozytywnym rakiem piersi.	Rekomendacja pozytywna warunkowo 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 udostępnia 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. Ze względu na niepewność dowodów dotyczących skuteczności klinicznej, szacunki dotyczące efektywności kosztowej (opłacalności) są również niepewne. 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.
PBAC 2018/2019	Leczenie adjuwantowe, HER2-dodatniego, wczesnego raka piersi z zajęciem węzłów chłonnych.	Rekomendacja negatywna Komitet oceniający uznał, że pomimo statystycznie istotnej poprawy iDFS wielkość korzyści klinicznych była niewielka: nie wykazano korzyści w zakresie OS, a analiza ekonomiczna obciążona była znaczną niepewnością.
CDA-AMC/pCORD 2018	Leczenie chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego o wysokim ryzyku nawrotu.	Rekomendacja negatywna 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 definiuje się jako chorobę z zajęciem węzłów chłonnych lub ujemnym statusem receptorów hormonalnych. 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).

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (Phesgo)

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Bulgaria	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Chorwacja	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Dania	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Estonia	Tak	Tak	1) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Finlandia	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Francja	Tak	Tak	1) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Grecja	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Hiszpania	Tak	Tak	1) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Holandia	Tak	Tak	1) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Irlandia	Tak	Tak	1) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Tak	Tak	1) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Łotwa	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Norwegia	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Portugalia	Tak	Tak	1) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Rumunia	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Słowacja	Tak	Tak	1) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Słowenia	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Szwajcaria	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Szwecja	Tak	Tak	1) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Węgry	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Włochy	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Phesgo (pertuzumab +trastuzumab) we wskazaniu leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+ jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 32. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (Perjeta)

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Belgia	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Bułgaria	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Chorwacja	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Dania	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Estonia	Tak	Tak	1) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Finlandia	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Francja	Tak	Tak	1) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Grecja	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Hiszpania	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+;		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Holandia	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Irlandia	Tak	Tak	1) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Łotwa	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Norwegia	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Portugalia	Tak	Tak	1) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Rumunia	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Słowacja	Tak	Tak	1) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Słowenia	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Szwajcaria	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwecja	Tak	Tak	1) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Węgry	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		
Włochy	Tak	Tak	1) leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 2) leczenie neoadjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+; 3) leczenie przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi HER2+ jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza problemu decyzyjnego	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. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. Karków, 2026.
Analiza kliniczna	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. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. Karków, 2026.
Analiza ekonomiczna	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. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. Karków, 2026.
Analiza wpływu na budżet	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. Analiza wpływu na budżet płatnika. Wersja 1.0. Karków, 2026.

Badania pierwotne i wtórne

Loibl 2025	Loibl S, Piccart M, Clark E, Viale G, Caballero C, Henry C, Tomasello G, Fein LE, Grant MI, Kuemmel S, Plummer C, Im S-A, Yang Y-S, Takano T, De la Haba Rodriguez J, McConnell R, de Azambuja E, Procter M, Bines J, Gelber RD. LBA1 Adjuvant pertuzumab or placebo + trastuzumab + chemotherapy (P or Pla + T + CT) in patients (pts) with early HER2-positive operable breast cancer in APHINITY: Final analysis at 11.3 years' median follow-up. ESMO Open 2025; 10.
von Minckwitz 2017	von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2017; 377(2):122-131. DOI:10.1056/NEJMoa1703643
Bines 2021	Bines J, Clark E, Barton C, Restuccia E, Procter M, Sonnenblick A, Fumagalli D, Parlier D, Arahmani A, Baselga J, Viale G, Reaby LL, Frank E, Gelber RD, Piccart M, Jackisch C, Petersen JA. Patient-reported function, health-related quality of life, and symptoms in APHINITY: per-tuzumab plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive early breast cancer. Br J Cancer 2021; 125(1):38-47. DOI:10.1038/s41416-021-01323-y
Huang 2024	Huang L, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, Liao N, Wang Y, Wang C, Chang YC, Wang HC, Kang SY, Seo JH, Shen K, Laohawiriyakamol S, Jiang Z, Wang H, Lamour F, Song G, Curran M, Duan C, Lysbet de Haas S, Restuccia E, Shao Z. Neoadjuvant-adjuvant pertuzumab in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the randomized phase III PEONY trial. Nat Com-mun 2024; 15(1):2153. DOI:10.1038/s41467-024-45591-7
Jackish 2024	Jackisch C, Im S-A, Mattar A, Bosch RC, Stroyakovskiy D, Nowecki Z, De Laurentiis M, Pierga J-Y, Jung KH, Schem C, Heeson SH, Craine V, Wang B, Restuccia E, Tan AR. 114P Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection (PH FDC SC) plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (EBC): Long-term efficacy and safety analysis of the randomised, open-label, multicentre phase III (neo)adjuvant FeDeriCa study. ESMO Breast Cancer Annual Congress, Berlin Germany, 15-17 May 2024, Lunch and Poster Display session, 16 May 2024
Tan 2021	Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, De Laurentiis M, Pierga JY, Jung KH, Schem C, Hoge A, Badovinac Crnjevic T, Heeson S, Shivhare M, Kirschbrown WP, Restuccia E, Jackisch C. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol 2021; 22(1):85-97. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30536-2
Giffoni de Mello Morais Mata 2023	Giffoni de Mello Morais Mata D, Chehade R, Hannouf MB, Raphael J, Blanchette P, Al-Humiqani A, Ray M. Appraisal of Systemic Treatment Strategies in Early HER2-Positive Breast Cancer-A Literature Review. Cancers (Basel) 2023; 15(17). DOI:10.3390/cancers15174336
Kerr 2022	Kerr AJ, Dodwell D, McGale P, Holt F, Duane F, Mannu G, Darby SC, Taylor CW. Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality. Cancer Treat Rev 2022; 105:102375. DOI:10.1016/j.ctrv.2022.102375
Li 2020	Li X, Yao L, Wang M, Wang M, Li X, Yu X, Guo J, Dong H, Sun X, Xu Y. Updated Bayesian Net-work Meta-Analysis of Adjuvant Targeted Treatment Regimens for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Positive Breast Cancer. J Breast Cancer 2020; 23(4):410-429. DOI:10.4048/jbc.2020.23.e45
Yu 2020	Yu L, Fu F, Li J, Huang M, Zeng B, Lin Y, Mei Q, Lv J, Wang C. Dual HER2 Blockade versus a Single Agent in Trastuzumab-Containing Regimens for HER2-Positive Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Oncol 2020; 2020:5169278. DOI:10.1155/2020/5169278
Chen 2019	Chen S, Liang Y, Feng Z, Wang M. Efficacy and safety of HER2 inhibitors in combination with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2019; 19(1):973. DOI:10.1186/s12885-019-6132-0
Alhussein 2021	Alhussein MM, Mokbel A, Cosman T, Aghel N, Yang EH, Mukherjee SD, Dent S, Ellis PM, Dhesy-Thind S, Leong DP. Pertuzumab Cardiotoxicity in Patients With HER2-Positive Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. CJC Open. 2021 Jul 14;3(11):1372-1382. doi: 10.1016/j.cjco.2021.06.019. PMID: 34901806; PMCID: PMC8640623.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

G-BA 2023 Phesgo	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Pertuzumab/ Trastuzumab (reassessment after the deadline: breast cancer, HER2+, early at high risk of recurrence, adjuvant treatment, combination with chemotherapy) of 16 March 2023
SMC 2021 Phesgo	Scottish Medicines Consortium, Healthcare Improvement Scotland pertuzumab and trastuzumab 600mg/600mg and 1,200mg/600mg solution for injection (Phesgo®), 04 June 2021
NCPE 2021 Phesgo	National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland, Pertuzumab and trastuzumab (Phesgo®) 06/01/2021
Medicinradets 2026	MEDICINRÅDETS ANBEFALING, Pertuzumab (Perjeta) i tillæg til trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2-positiv brystkræft med høj risiko for tilbagefald, Dokument nr. 241860 Versionsnummer 2.0 Godkendelsesdato 29. april 2026
G-BA 2023 Perjeta	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Pertuzumab (reassessment after the deadline: breast cancer, early at high risk of recurrence, adjuvant treatment, combination with trastuzumab and chemotherapy) of 16 March 2023
SMC 2020 Perjeta	Scottish Medicines Consortium, Healthcare Improvement Scotland, pertuzumab 420mg concentrate solution for infusion (Perjeta®) 07 August 2020
NCPE 2019	National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland, Cost effectiveness of Pertuzumab (Perjeta®) for use in combination with trastuzumab and chemotherapy, for the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive breast cancer at high risk of recurrence, January 2019
HAS 2019	HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, PERJETA (pertuzumab) Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 21 juin 2019 - Mis à jour le 09 juil. 2019
NICE 2019	Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer Technology appraisal guidance Published: 20 March 2019
PBAC 2018/2019	PERTUZUMAB, Solution for IV infusion, 420mg in 14 mL, Perjeta®, Roche Products Pty Ltd. Public Summary Document – March 2019 PBAC Meeting/Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting
CDA-AMC/pCORD 2018	pCORD EXPERT REVIEW COMMITTEE (PERC) FINAL RECOMMENDATION. Drug: Pertuzumab and trastuzumab. Final recommendation: November 29, 2018.
PTOK 2020	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/71321/52321 [Dostęp online: 05.08.2026 r.]
NCCN 2025 PL	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Poland. Breast Cancer. Version 3.2026 – May 21, 2026.
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 6.2026 – July 29, 2026.
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, Fallenberg 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 Guide-lines 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.
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.
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.
AGO 2025	Tjong-Won Park-Simon, Volkmar Müller, Ute-Susann Albert, Maggie Banyas-Paluchowski, Rupert Bartsch, Ingo Bauerfeind, Vesna Bjelic-Radisic, Jens-Uwe Blohmer, Wilfried Budach, Peter Dall, Nina Ditsch, Eva M. Fallenberg, Peter A. Fasching, Tanja Fehm, Michael Friedrich, Bernd Gerber, Oleg Gluzq Nadia Harbeck, Andreas Daniel Hartkopf, Jörg Heil, Juliane Hörner-Rieber, Jens Huober, Hans-Heinrich Kreipe, David Krug, Thorsten Kühn, Sherko Kümmel, Sibylle Loibl, Diana Lüftner, Michael Patrick Lux, Nicolai Maass, Christoph Mundhenke, Toralf Reimerp Mattea Reinisch, Kerstin Rhiem, Achim Rodyd Marcus Schmidt, Andreas Schneeweiss, Florian Schütz, Hans-Peter Sinn, Christine Solbach, Erich-Franz Solomayer, Elmar Stickeler, Christoph Thomssen, Michael Untch, Marion Tina van Mackelenbergh, Isabell Witzel, Achim Wöckel, Rachel Wuerstein, Wolfgang Janni, Marc Thill, AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2025, Breast Care 2025;20:189–207 DOI: 10.1159/000545019.
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.

ASCO 2020 Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, Comander AH, Dayao Z, Eisen A, Fre-edman 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.

Pozostałe publikacje

ChPL Phesgo Charakterystyka Produktu Leczniczego Phesgo (ostatnia aktualizacja: 28/10/2025)
ChPL Perjeta Charakterystyka Produktu Leczniczego Perjeta (ostatnia aktualizacja: 28/04/2026)
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>.
UICC 2025 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 dostępu: 04.08.2026 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.
KRN 2025 Krajowy Rejestr Nowotworów - Raporty. Dostęp online pod adresem: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [data dostępu: 04.08.2026 r.]
KRN 2026 Krajowy Rejestr Nowotworów, dane za lata 1999-2023
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.
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.