

Perjeta[®] (pertuzumab)

*w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią
w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych
na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego,
zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu*

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.0

Kraków 2017

Wykonawca:

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

████████████████████████████████████████

████████████████████████████████████

████████████████████████████████████

████████████████████████████████████

████████████████████████████████████

- autor do korespondencji: Marcin Kaczor; 31-062 Kraków, ul. Krakowska 36/3; marcin.kaczor@aestimo.eu

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 13 marca 2017

Spis treści

Wykaz skrótów	5
Streszczenie	8
1. Analiza problemu decyzyjnego.....	12
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	13
1.2. Opis problemu zdrowotnego.....	13
1.2.1. Nowotwór złośliwy piersi (sutka) (ICD-10: C50).....	13
1.2.2. Etiologia i patogenezę	17
1.2.3. Rozpoznawanie.....	18
1.2.4. Przebieg naturalny i rokowanie.....	21
1.2.5. Obraz kliniczny.....	26
1.2.6. Epidemiologia	26
1.2.7. Obciążenie społeczne i ekonomiczne	30
1.2.8. Wpływ raka piersi na jakość życia	35
1.2.9. Wytyczne praktyki klinicznej	37
1.3. Wybór populacji docelowej.....	56
1.4. Liczebność populacji docelowej	57
1.5. Opis ocenianej interwencji	60
1.5.1. Charakterystyka produktu leczniczego <i>Perjeta</i> ®	61
1.5.2. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	65
1.6. Rekomendacje agencji HTA	65
1.6.1. Rekomendacje AOTMiT	65
1.6.2. Rekomendacje zagraniczne	69
1.7. Opis komparatorów.....	73
1.7.1. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru.....	73
1.7.2. Charakterystyka komparatorów.....	74
1.7.3. Istotne klinicznie działania niepożądane	74
1.8. Dobór punktów końcowych	76
1.8.1. Walidacja pCR jako surogatowego punktu końcowego	80
1.9. Zakres analiz	91
1.9.1. Analiza efektywności klinicznej	91
1.9.2. Analiza ekonomiczna	93

1.9.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	95
2.	Piśmiennictwo	96
3.	Załączniki	106
3.1.	Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka piersi	107
3.2.	Aktualnie obowiązujący program lekowy	127
3.3.	Wnioskowany program lekowy	136
3.4.	Wkład autorów w opracowanie analizy	139
3.5.	Spis tabel	140
3.6.	Spis wykresów	141

Wykaz skrótów

ABC	zaawansowany rak piersi (z ang. <i>Advanced Breast Cancer</i>)
AC	doksorubicyna, cyklofosfamid
ADCC	cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (z ang. <i>Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity</i>)
AGO	<i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie</i>
AHS	<i>Alberta Health Services</i>
ALAT, AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
PI3K	kinaza 3 fosfoinozytolowa (z ang. <i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>)
AST, AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCS	zabieg operacyjny oszczędzający pierś (z ang. <i>Breast-Conserving Surgery</i>)
BCT	leczenie oszczędzające pierś (z ang. <i>Breast Conserving Treatment</i>)
BRCA1, BRCA2	ludzkie geny supresorowe
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAP	<i>College of American Pathologists</i>
CHF	zastoinowa niewydolność serca (z ang. <i>Congestive Heart Failure</i>)
CHMP	<i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
Cl	klirens
CISH	chromogeniczna hybrydyzacja in situ (z ang. <i>Chromogenic In Situ Hybridization</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>Cost-Minimisation Analysis</i>)
C _{max}	maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągnięte we krwi po podaniu
CMF	cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl
CR	odpowiedź kliniczna całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)
CT	tomografia komputerowa, TK (z ang. <i>Computed Tomography</i>)
CTCAE	kryteria klasyfikacji działań niepożądanych (z ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DCIS	rak nieinwazyjny przewodowy sutka, in. rak śródprzewodowy (z ang. <i>Ductal Carcinoma In Situ</i>)
DFS	przeżycie bez wznowy (z ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
ECHO	echokardiogram
EFS	przeżycie bez progresji (z ang. <i>Event-Free Survival</i>)
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ER	receptor estrogenowy (z ang. <i>Estrogen Receptor</i>)
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>

FAC	fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FEC	fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>)
GCSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
GnRH	gonadoliberyna (z ang. <i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HE	barwienie histopatologiczne hematoksyliną i eozyną
HER2	receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (z ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTH	hormonoterapia
HTZ	hormonalna terapia zastępcza
IBC	rak zapalny piersi (z ang. <i>Inflammatory Breast Cancer</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (z ang. <i>Incremental – Cost-Effectiveness Ratio</i>)
IHC	immunohistochemia
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ISH	hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>In Situ Hybridization</i>)
JBCS	<i>Japanesse Breast Cancer Society</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LABC	miejscowo zaawansowany rak piersi (z ang. <i>Local Advanced Breast Cancer</i>)
LCIS	rak zrazikowy <i>in situ</i> (z ang. <i>Lobular Carcinoma In Situ</i>)
LVD	objawowe zaburzenia czynności skurczowej lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Systolic Dysfunction</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
MAP	kinaza aktywowana mitogenami (z ang. <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MUGA	scyntygrafia bramkowana serca
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NMR	spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego, spektroskopia MRJ, spektroskopia NMR (z ang. <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
ORR	częstość występowania odpowiedzi obiektywnej (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>

pCR	całkowita odpowiedź patologiczna (z ang. <i>pathological Complete Response</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (z ang. <i>Positron Emission Tomography</i>)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PGR	receptor progesteronowy (z ang. <i>Progesterone Receptor</i>)
PI	<i>Probability Interval</i>
PICOS	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj/metodykę badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Design</i>)
PR	odpowiedź kliniczna częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PSUR	raport okresowy o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (z ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RFS	przeżycie bez nawrotu choroby (z ang. <i>Relapse-Free Survival</i>)
RSS	instrumenty dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTG	rentgenogram
RTH	radioterapia
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SLNB	biopsja węzła wartowniczego (z ang. <i>Sentinel Lymph Node Biopsy</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TAC	docetaksel, doksorubicyna, cyklofosfamid
TNM	<i>Tumor, Nodes, Metastases</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Problem decyzyjny

Analizowany problem decyzyjny dotyczy wniosku o refundację produktu leczniczego *Perjeta*® (pertuzumab) w podaniu dożylnym, stosowanego w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego z wysokim ryzykiem nawrotu (średnica guza powyżej 2 cm) w ramach programu lekowego.

W związku z wnioskiem o refundację produktu *Perjeta*® zostanie przeprowadzona pełna analiza HTA, obejmująca systematyczny przegląd danych naukowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leku, porównawczą analizę efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet. **Celem analizy problemu decyzyjnego** jest wyznaczenie kierunku i zakresu wymienionych analiz, zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi oraz wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, z uwzględnieniem polskiego kontekstu oceny, w szczególności w zakresie aktualnej praktyki klinicznej i kosztów.

Problem zdrowotny

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. W 2014 r. w Polsce odnotowano 14,77 tys. nowych przypadków tego nowotworu i liczba ta stanowiła 22% wszystkich nowotworów złośliwych zarejestrowanych u kobiet (standaryzowany współczynnik zapadalności: 51,6/ 100 tys.). W tym samym okresie ponad 5 875 chorych zmarło z powodu raka piersi (współczynnik umieralności: 14,77/ 100 tys.) Chorobowość jednoroczna w 2012 roku w Polsce wyniosła 15,8 tys. natomiast 3- i 5-letnia odpowiednio 43,8 tys. i 67,9 tys. przypadków. Przewiduje się ponadto dalszy wzrost zachorowalności na ten nowotwór. Według prognoz Ministerstwa Zdrowia w 2016 roku należy spodziewać się ok. 20,3 tys. nowych rozpoznań.

Wnioskowany program adresowany jest do grupy chorych na HER2-dodatniego raka piersi w III stopniu zaawansowania, w tym raka zapalnego oraz raka wczesnego o wysokim ryzyku nawrotu (średnica guza powyżej 2 cm), u których planowanym

leczeniem jest zabieg operacyjny o intencji radykalnej. Populacja docelowa wnioskowanego programu obejmuje pacjentki o wyjściowo złym rokowaniu. Rak HER2-dodatni cechuje się bowiem agresywnym przebiegiem, wysokim indeksem proliferacji komórkowej i szczególną zdolnością do tworzenia przerzutów odległych. Dodatkowo nadmierna ekspresja receptora HER2 związana jest z gwałtownym zniesieniem efektu cytotoksycznego chemioterapii, pomimo początkowej wrażliwości guza na taką terapię i przyczynia się do szybszego wystąpienia nawrotu choroby w tej grupie chorych. Średni odsetek 5-letnich przeżyć chorych na raka piersi w Polsce szacowany jest na 74%, wskaźnik ten jest jednak znacznie niższy u chorych na raka zaawansowanego, przy 25-procentowej przeżywalności w III i nieprzekraczającej 5% w IV stadium zaawansowania (stadium uogólnione).

Oceniana interwencja

Pertuzumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, ukierunkowanym na zewnętrzną domenę receptora HER-2. Stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem istotnie zwiększa jego aktywność przeciwnowotworową, ze względu na różne miejsca wiązania tych dwóch substancji czynnych (tzw. podwójna blokada receptora HER2).

Ocenianą interwencję stanowi skojarzenie chemioterapii, trastuzumabu oraz pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium ze średnicą guza powyżej 20 mm.

Początkowa dawka nasycająca pertuzumabu wynosi 840 mg/kg masy ciała, podawana w 60-minutowym wlewie dożylnym, po którym co 3 tygodnie podaje się dawkę podtrzymującą 420 mg/kg przez 30-60 minut. Terapia obejmuje 3-6 cykli pertuzumabu.

W badaniu RCT *NeoSphere* wykazano korzyść w stosowaniu podwójnej blokady szlaku HER2 (tj. połączenia trastuzumabu z pertuzumabem) w leczeniu neoadjuwantowym. Skojarzenie pertuzumabu z trastuzumabem oraz chemioterapią pozwoliło uzyskać istotnie większe odsetki odpo-

wiedzi patologicznych w porównaniu z monoterapią trastuzumabem i chemioterapią, niezależnie od sposobu jej zdefiniowania. Ponadto obserwowano trend poprawy korzyści długoterminowych w grupie otrzymującej dodatkowo pertuzumab.

Aktualna praktyka i dobór komparatora

Stwierdzenie nadmiernej ekspresji białka lub amplifikacji genu HER2 u chorych na raka jest wskazaniem do skojarzenia chemioterapii standardowej z leczeniem anty-HER2.

Obecnie w rozpatrywanej populacji chorych na raka piersi miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego z wysokim ryzykiem nawrotu standardem postępowania w leczeniu neoadjuwantowym jest stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Stanowi ona opcję refundowaną w warunkach polskich w ramach programu lekowego.

Zatem uwzględniając wytyczne kliniczne, rzeczywistą praktykę i status finansowania jako komparator wybrano stosowanie przedoperacyjnej chemioterapii w skojarzeniu z trastuzumabem (bez pertuzumabu).

Zakres analiz

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego, zapalnego oraz pierwotnie operacyjnej o średnicy guza powyżej 20mm. Zostanie ona przeprowadzona zgodnie z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011)

Przeгляд systematyczny zostanie przeprowadzony w oparciu o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – chore na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (średnica guza powyżej 20 mm).
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** pertuzumab w zalecanym schemacie dawkowania, w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym (przedoperacyjnym).
- **Komparator (C, z ang. *comparison*)** – leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) bez udziału pertuzumabu - trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią.
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcome*)** przeżycie całkowite (OS – *overall survival*), przeżycie bez progresji (PFS – *progression-free survival*; EFS – *event-free survival*), przeżycie bez wznowy (DFS – *disease-free survival*), całkowita odpowiedź patologiczna (pCR – *pathological complete response*), odpowiedź kliniczna – całkowita (CR – *complete response*) i co najmniej częściowa (CR + PR – *partial response*), czas do odpowiedzi, zabieg oszczędzający, bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, najczęściej występujące, poważne, ciężkie, zdarzenia specjalnej uwagi np. kardiotoksyczność, prowadzące do jego wycofania leczenia), jakość życia.
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study*)** – badania kliniczne z randomizacją (RCT), badania pragmatyczne z randomizacją, badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją).

W odniesieniu do rozpatrywanego problemu decyzyjnego za zasadne uznano także poszerzenie zakresu dowodów naukowych w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa - poza badania RCT z porównaniem *head-to-head*. Kryteria włączenia do analiz uzupełniających również sformułowano w schemacie PICOS.

Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Perjeta® należy przeprowadzić techniką analizy

kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia nieprzerwanego raka piersi ujawniają się w ciągu całego życia chorego chorej (AOTMiT 2016). W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi interwencjami komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu *Perjeta*® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, należy rozważyć uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa).

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania pertu-

zumabu we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.

Analiza wpływu na budżet refundacji preparatu *Perjeta*® w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia pertuzumabem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu *Perjeta*® w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem leku *Perjeta*®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego z wysokim ryzykiem nawrotu, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

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

nia leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania pertuzumabu (*Perjeta*®) w leczeniu neoadjuwantowym (przedoperacyjnym) dorosłych chorych na raka piersi HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (*ChPL Perjeta 2016*). Szczegółowe informacje definiujące poszczególne elementy charakteryzujące analizowaną populację zawarto w *Rozdział 1.3. Wybór populacji docelowej*.

1.2. Opis problemu zdrowotnego

1.2.1. Nowotwór złośliwy piersi (sutka) (ICD-10: C50)

Rak piersi jest nowotworem złośliwym pierwotnie wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu piersiowego (*Krzemieniecki 2015, Nienartowicz 2011a*). Jest to najczęściej występujący nowotwór złośliwy u kobiet zarówno w Polsce, jak i w wielu krajach na świecie, stanowiąc także jedną z głównych przyczyn zgonów u kobiet powyżej 50. roku życia (*Dębski 2011*). Częstość występowania raka piersi w populacji mężczyzn jest bardzo niska (około 1% ogółu nowotworów gruczołu piersiowego; *Krzemieniecki 2015, Szewczyk 2011*).

Klasyfikacje

Zaawansowanie nowotworu, oceniane przez patologa w badaniu mikroskopowym, ustalane jest w oparciu o klasyfikację pTNM (*pathological Tumor, Nodes, Metastases; PUO 2014*), której szczegółowy opis przedstawiono poniżej. W kolejnej tabeli przedstawiono natomiast stopnie zaawansowania klinicznego raka piersi odpowiadające tej klasyfikacji.

Tabela 1. Klasyfikacja pTNM raka piersi (PUO 2014).

Cecha	Stopień	Objawy
pT	TX	Nie ma możliwości oceny guza.
	T0	Brak obecności guza.
	Tis	Rak <i>in situ</i> : rak przewodowy (DCIS), rak zrazikowy (LCIS), rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi).
	T1	Rak naciekający ≤ 20 mm
	T1mi	Rak naciekający ≤ 1 mm
	T1a	Rak naciekający > 1 mm i ≤ 5 mm
	T1b T1c	Rak naciekający > 5 mm i ≤ 10 mm Rak naciekający > 10 mm i ≤ 20 mm

Cecha	Stopień	Objawy
	T2	Rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm
	T3	Rak naciekający > 50 mm
	T4	Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ścianki klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne) (bez nacieku skóry właściwej)
	T4a	Naciek ściany klatki piersiowej (bez nacieku mięśni piersiowych)
	T4b	Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego
	T4c	T4a + T4b
	T4d	Rak zapalny
	NX	Nie ma możliwości oceny węzłów chłonnych
	N0	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
	N0(i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również immunopatologicznie)
	N0(i+)	Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) ≤ 0,2 mm lub ≤ 200 komórek
	N0(mol-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki molekularne)
	N0(mol+)	Wykryto molekularne cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i immunopatologicznym
	N1	Mikroprzerzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych
	N1mi	Mikroprzerzuty > 0,2 mm lub > 200 komórek w 1-3 węzłach chłonnych
	N1a	Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym co najmniej w jednym > 2 mm)
	N1b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB)
	N1c	N1a + N1b
	N2	Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłach chłonnych
	N2a	Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym > 2mm)
	N2b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
	N3	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub węzle nadobojczykowym lub > 3 pachowych i piersiowych wewnętrznych
	N3a	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub podobojczykowym (III piętro dołu pachowego)
	N3b	Pachowe > 3 i piersiowe wewnętrzne
	N3c	Przerzut w węzle nadobojczykowym
	M0	Brak przerzutów
	M0(i+)	Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami molekularnymi we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych ≤ 0,2 mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów
	M1	Obecne przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (Krzemieniecki 2015).

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja TNM			
	Guz (Tumor)	Węzły chłonne (Nodes)	Przerzuty (Metastases)	
0	Stadium <i>in situ</i>	Tis	N0	M0
IA	Stadium miejscowe	T1	N0	M0
IB		T0	N1mi	M0
		T1	N1mi	M0

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja TNM		
	Guz (<i>Tumor</i>)	Węzły chłonne (<i>Nodes</i>)	Przerzuty (<i>Metastases</i>)
IIA Stadium regionalne wczesne	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA Stadium regionalne późne	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N1-2	M0
IIIC	T1-4	N3	M0
IV Stadium uogólnione	T1-4	N1-3	M1

Tradycyjny podział raka piersi ze względu na stopień zaawansowania obejmuje:

- raka piersi wczesnego (niezaawansowanego) – raki nienaciekające oraz naciekające o średnicy guza nieprzekraczającej 5 cm bez masywnego zajęcia węzłów chłonnych pachy (*Taghian 2016*);
- raka piersi miejscowo zaawansowanego – rak naciekające o średnicy guza większej niż 5 cm lub z naciekaniem skóry, ścian klatki piersiowej lub z masywnym zajęciem węzłów chłonnych pachy oraz rak zapalny (*Jagiello-Gruszfeld 2016, Taghian 2016*);
- uogólnionego raka piersi - obecność przerzutów odległych bez względu na rozmiar guza czy też stopień limfadenopatii (*PUO 2014*).

Z kolei **stopień złośliwości histologicznej** (*G-grade*) raka piersi jest oceniany w 3-stopniowej zmodyfikowanej skali Blooma-Richardsona (G1, G2, G3). Skala ta obejmuje ocenę wielkości i polimorfizmu jąder komórkowych, tworzenie cewek i wskaźnik mitotyczny. Wyższy wynik punktowy w tej skali oznacza większą złośliwość nowotworu i gorsze rokowania chorej:

- stopień G1 (3-5 punktów): rak dobrze zróżnicowany z dobrym rokowaniem;
- stopień G2 (6-7 punktów): rak średnio zróżnicowany ze średnim rokowaniem;
- stopień G3 (8-9 punktów): rak źle zróżnicowany ze złym rokowaniem (*Jeleń 2011*).

Należy podkreślić, że rak piersi nie jest chorobą jednorodną i ze względu na cechy molekularne wynikające z różnej ekspresji genów wyróżnia się kilka podtypów biologicznych różniących się rokowaniem. W latach 2011, 2013 oraz 2015 eksperci zgromadzeni na konferencji w St. Gallen zapropono-

wali, aby podtypy nowotworu piersi klasyfikowane były na podstawie następujących **cech immunohistochemicznych** (PUO 2014, St Gallen 2015), będących surogatami typów molekularnych:

- stanu receptorów steroidowych (tj. estrogenowych [ER, z ang. *Estrogen Receptor*] i progesteronowych [PgR, z ang. *Progesteron Receptor*]);
- ekspresji HER2 (ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 [z ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2*]);
- wskaźnika proliferacji Ki-67.

Tabela 3. Podtypy immunohistochemiczne raka piersi[^].

Podtyp	Definicja kliniczno-patologiczna
Luminalny A	ER-dodatni HER2-ujemny Ki-67 ≤ 20-29% PgR ≥ 20% Korzystna sygnatura molekularna – jeśli jest możliwość jej oceny
Luminalny B	HER2-ujemny ER/PgR-dodatni Ki-67 > 20-29% lub PgR < 20%
HER2-dodatni	HER2-dodatni ER-dodatni Każde Ki-67 i PgR
HER2-dodatni nieluminalny	ER/PgR-ujemny HER2-dodatni
<i>Basal-like*</i>	Rak „potrójnie ujemny” bez specjalnego typu (dawny przewodowy) ER/PgR-ujemny HER2-ujemny
Specjalne typy histologiczne	ER-dodatni (sitowaty, cewkowy i śluzowy) ER-ujemny (apokrynowy, rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty, metaplastyczny)

* około 80% raków „potrójnie ujemnych” pokrywa się z *basal-like*, ale mieszczą się tu także typy o niskim ryzyku nawrotu (rak rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty);

[^] za PUO 2014 wg zaleceń konferencji St Gallen 2013, zaktualizowane zgodnie z zaleceniami St Gallen 2015.

Rak zapalny to szczególny typ nowotworu piersi, wyróżniający się specyficzną symptomatologią oraz niepomysłnym rokowaniem. Zgodnie z aktualną klasyfikacją zaliczany jest do szczególnie agresywnych nowotworów miejscowo zaawansowanych (TNM T4d) (Taghian 2017).

Przedmiotem oceny w przedłożonych analizach jest terapia neoadjuwantowa (przedoperacyjna) w grupie pacjentek z rozpoznaniem raka piersi HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego (III stopień zaawansowania klinicznego), zapalnego oraz we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. Szczegółowe informacje dotyczące czynników charakteryzujących populację (w tym predykt-

ry zwiększonego ryzyka nawrotu) przedstawiono w *Rozdział 1.2.4. Przebieg naturalny i rokowanie* oraz *Rozdział 1.3. Wybór populacji docelowej*.

1.2.2. Etiologia i patogeneza

Etiologia raka piersi nie została jednoznacznie określona, jednak można wskazać pewnie czynniki predysponujące do powstania tego nowotworu. Szacuje się, że za około połowę nowozdiagnozowanych przypadków raka piersi odpowiadają znane czynniki ryzyka, takie jak wczesny wiek pierwszej miesiączki, późna pierwsza donoszona ciąża, późna menopauza, proliferacyjne choroby piersi. W przypadku 10% pacjentów zachorowanie związane jest z dodatnim wywiadem rodzinnym (*Chen 2016*).

Najważniejszym czynnikiem modyfikującym ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet jest wiek, jedynie 1-3% pacjentek w momencie diagnozy ma poniżej 35 lat (*Szewczyk 2011*). Pozostałe czynniki istotnie zwiększające prawdopodobieństwo choroby przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi (*Szewczyk 2011*).

Ryzyko względne	Czynnik
> 4,0	<ul style="list-style-type: none"> • płeć żeńska, • wiek (> 65. vs < 65. roku życia; ryzyko wzrasta w kolejnych grupach wiekowych do 80. roku życia), • dwie lub więcej krewnie 1. stopnia z rakiem piersi rozpoznany w młodym wieku, • mutacje genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>, • przebyty rak piersi w wywiadzie, • „wysoka gęstość” tkanki piersi, • atypowa hiperplazja,
2,1-4,0	<ul style="list-style-type: none"> • jedna krewna 1. stopnia z rakiem piersi w wywiadzie, • ekspozycja na promieniowanie jonizujące, • „wysoka gęstość” tkanki kości (pomenopauzalna),
1,0-2,0 (czynniki związane ze stanem hormonalnym)	<ul style="list-style-type: none"> • późna pierwsza donoszona ciąża (> 30 lat), • wczesny wiek pierwszej miesiączki (<i>menarche</i>) (< 12 lat), • późna menopauza (> 55 lat), • brak donoszonej ciąży, • brak karmienia piersią w wywiadzie, • długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, • długotrwałe stosowanie HTZ,
1,1-2,0 (inne czynniki)	<ul style="list-style-type: none"> • otyłość (pomenopauzalna), • przebyty rak <i>endometrium</i>, rak jajnika lub rak jelita grubego w wywiadzie, • wysokie spożycie alkoholu, • wysoki wzrost, • wysoki status społeczny.

HTZ hormonalna terapia zastępcza.

Ryzyko zachorowania na raka piersi może być modyfikowane przez tryb życia oraz czynniki środowiskowe (Chen 2016). Istotną rolę w etiologii choroby odgrywają również uwarunkowania genetyczne, spośród których najczęściej wskazuje się na mutacje genów supresorowych *BRCA1* i *BRCA2*, przy czym wymienia się także mutacje genu *TP53* oraz obecność szeregu zespołów dziedzicznych. Szacuje się, że częstość występowania dziedzicznych postaci nowotworu wynosi od 5% do 10% (Krzemieniecki 2013, Szewczyk 2011, Chen 2016).

Ponadto uważa się, że ryzyko zachorowania w większym stopniu związane jest z czynnikami środowiskowymi oraz związanymi z trybem życia, aniżeli z podłożem genetycznym (Szewczyk 2011, Chen 2016).

1.2.3. Rozpoznawanie

Podejrzanie nowotworu wysuwa się na podstawie zaobserwowanych (często przez samą chorą) wyczuwalnych palpacyjnie zmian w piersi lub zmian w obrębie skóry piersi lub nieprawidłowości wykrytych w czasie mammografii wykonywanej w ramach badań przesiewowych (Krzemieniecki 2015).

Zgodnie z zaleceniami *Polskiej Unii Onkologii* przed każdą procedurą diagnostyczną należy przeprowadzić szczegółowe badanie podmiotowe i przedmiotowe (PUO 2014) z uwzględnieniem fizykalnego badania obu piersi (Nienartowicz 2011).

Podstawą rozpoznania każdej choroby nowotworowej jest badanie mikroskopowe (KRN 2017). W przypadku raka piersi materiał służący do badania cytologicznego lub histologicznego pobierany jest metodą biopsji aspiracyjnej cienko- lub gruboigłowej (Krzemieniecki 2015), zaś szereg badań obrazowych (radiologicznych) i mikroskopowych, służy określeniu zaawansowania procesu chorobowego (z ang. *staging*) oraz precyzyjnemu określeniu podtypu nowotworu (PUO 2014). W zależności od sytuacji klinicznej, decyzji o przyszłym leczeniu przeciwnowotworowym oraz indywidualnych wskazań, zleca się również dodatkowe badania obrazowe (PUO 2014).

Zalecane jest również raportowanie czynników prognostycznych oraz predykcyjnych, w szczególności statusu receptorowego (PUO 2014, Chmielik 2011). Materiał do badań molekularnych powinien zostać pobrany przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego (zarówno przed chemioterapią jak i chirurgią). W przypadku pacjentek poddanych leczeniu neoadjuwantowemu prognoza raka piersi powinna zostać uzupełniona o badanie materiału pooperacyjnego, w tym ocenę odpowiedzi patologicznej zarówno guza nowotworowego jak i węzłów chłonnych (Chmielik 2011).

Analizowaną populację pacjentek stanowią chore z rozpoznaniem raka HER2-dodatniego, w związku z czym poniżej przedstawiono informację o sposobie określenia ekspresji receptora HER2 oraz sposobach walidacji stosowanych testów diagnostycznych.

Rak piersi z nadekspresją/amplifikacją receptora HER2 (HER2-dodatni)

Receptor HER2 jest zaliczany do rodziny transbłonowych receptorów czynnika wzrostu (EGFR, z ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*) o aktywności kinazy tyrozynowej, regulujących podziały komórkowe. Określenie stanu HER2 jest konieczne u wszystkich pacjentek z rozpoznaniem naciekającego raka piersi lub w przypadkach nawrotu lub wznowy nowotworu (PUO 2014).

Ocenę ekspresji receptora HER2 wykonuje się metodą IHC (immunohistochemicznie) wyłącznie w materiale tkankowym guza lub uzyskanym na drodze biopsji aspiracyjnej gruboigłowej. Wynik tej metody przedstawiany jest w 4-stopniowej skali (PUO 2014, Wolff 2014). Charakterystykę tej skali przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC w raku piersi* (Wolff 2014).

Skala	Wzór barwienia	Wynik oceny nadekspresji HER2
0	Brak wybarwienia* lub wybarwienie błony komórkowej częściowe i blade/ledwie zauważalne, obserwowane w ≤ 10% komórek guza.	ujemny
1+	Wybarwienie błony komórkowej częściowe i blade/ledwie zauważalne, obserwowane w > 10% komórek guza.	
2+	Wybarwienie obwodowe (<i>circumferential</i>) błony komórkowej częściowe i/lub lekkie do umiarkowanego i wykrywane w > 10% komórek guza** lub intensywne całkowite wybarwienie obwodowe (<i>circumferential</i>) błony komórkowej wykryte w ≤ 10% komórek guza**	graniczny
3+	Wybarwienie obwodowe (<i>circumferential</i>) błony komórkowej całkowite, intensywne i wykrywane w > 10% komórek guza**.	dodatni

* W 2015 r. opublikowano informację o planowanej aktualizacji powyższej skali, zgodnie z którą definicja wyniku IHC 2+ zostanie zmieniona na: „lekkie do umiarkowanego całkowite wybarwienie, które jest wykrywane w > 10% komórek guza”. Dodatkowo do legendy dotyczącej tej skali zostanie dodana adnotacja: „Można również napotkać na nietypowe wzory barwienia, które nie są objęte powyższymi definicjami. W praktyce, wzory te są rzadkie, a po ich zauważeniu należy uznać je za IHC 2+ graniczne. Przykładowo, niektóre rzadkie postacie nowotworu piersi (np. nowotwory mikropapilarne) charakteryzują się umiarkowanym, ale częściowym wybarwieniem podstawnobocznym lub bocznym) i amplifikacją genu HER2.” (Hammod 2015, Wolff 2015),

** łatwe do zauważenia z wykorzystaniem obiektywów o niskiej mocy i obserwowane w jednorodnych i sąsiadujących populacjach komórek.

Klinicznie wynik 0 lub 1+ oceniany jest jako ujemny, natomiast 3+ oznacza wynik dodatni. W przypadku stwierdzenia obecności ekspresji HER2 2+, określanej jako graniczna, wymagana jest ocena liczby kopii genu HER2 metodą ISH (hybrydyzacji *in situ*; z ang. *in situ hybridization*): FISH (z ang. *fluorescence in situ hybridization*) lub CISH (z ang. *chromogenic in situ hybridization*) (PUO 2014). Szczegóły dotyczące oceny amplifikacji genu HER2 metodą FISH przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Ocena amplifikacji genu HER2 wg wytycznych ASCO/CAP (Wolff 2014).

Ocena stanu HER2	Obecność amplifikacji		
pojedyncze oznaczenie (single-probe ISH assay)			
ujemna	Obecność w pojedynczej próbce średnio < 4,0 sygnałów kopii genu HER2/komórkę		
graniczna	Obecność w pojedynczej próbce średnio $\geq 4,0$ ale < 6,0 sygnałów kopii genu HER2/komórkę*		
dodatnia	Obecność w pojedynczej próbce średnio $\geq 6,0$ sygnałów kopii genu HER2/komórkę*		
podwójne oznaczenie (dual-probe ISH assay)			
ujemna	Stosunek HER2/CEP17 < 2,0	i	Średnio < 4,0 sygnałów kopii genu HER2/komórkę
graniczna	Stosunek HER2/CEP17 < 2,0	i	Średnia liczba sygnałów $\geq 4,0$ ale < 6,0 kopii genu HER2/komórkę*
dodatnia	Stosunek HER2/CEP17 < 2,0	i	Średnio $\geq 6,0$ sygnałów kopii genu HER2/komórkę*
dodatnia [^]	Stosunek HER2/CEP17 $\geq 2,0^*$	i	Średnio < 4,0 sygnałów kopii genu HER2/komórkę*
dodatnia	Stosunek HER2/CEP17 $\geq 2,0^*$	i	Średnio $\geq 4,0$ sygnałów kopii genu HER2/komórkę*

HER2/CEP17 stosunek liczby kopii genu HER2 do centromerów chromosomu 17;
 * obserwowane w jednorodnych i sąsiadujących populacjach;
 ^ przypadek rzadko obserwowany.

Szacuje się, że około 15-20% przypadków raka piersi ocenionych jako HER2 2+ wykazuje amplifikację genu HER2 i jest z tego powodu uznawana za HER2-dodatnie (PUO 2014).

Dodatkowo, zarówno wytyczne *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists* (Wolff 2014) i ASCO (*van Poznak 2015*) zalecają ponowną ocenę ekspresji HER2, u chorych z pierwotnie miejscowym nowotworem piersi, u których doszło do rozwoju przerzutów. W przypadku występowania rozbieżności wobec oceny początkowej, leczenie należy prowadzić w oparciu o wynik uzyskany w stadium przerzutowym nowotworu (Wolff 2014, Van Poznak 2015).

Rak zapalny piersi (IBC, ang. *inflammatory breast cancer*)

Rozpoznanie raka zapalnego piersi opiera się na obrazie klinicznym. Do postawienia diagnozy IBC należy stwierdzić wszystkie z poniższych cech:

- szybko narastający rumień, obrzęk i/lub „objaw skórki pomarańczy” i/lub ucieplenie gruczołu z lub bez wyczuwalnej zmiany guzowatej;
- wywiad chorobowy nie dłuższy niż 6 miesięcy;
- zajęcie przynajmniej 1/3 gruczołu piersiowego;
- potwierdzenie patologiczne raka inwazyjnego (Dawood 2011).

1.2.4. Przebieg naturalny i rokowanie

Na wstępie należy podkreślić, że rak piersi nie jest chorobą jednorodną i ze względu na cechy molekularne wynikające z różnej ekspresji genów wyróżnia się kilka podtypów biologicznych różniących się przebiegiem naturalnym oraz rokowaniem. Obecnie nową metodą oceny rokowań raka piersi jest określenie profilu genetycznego nowotworu i ocena ekspresji genów metodą immunohistochemiczną (IHC) oznaczenia mikromacierzy (PUO 2014, Tarkowski 2011), które jednak ze względu na dostępność i koszt nie są metodami rutynowymi.

Z uwagi na postępy w wykrywaniu i terapii raka piersi trudno oczekiwać aktualnych danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby tj. wyniku obserwacji chorych nieleczonych, a większość doniesień pochodzi sprzed 60-100 lat (Galmarini 2015). W ramach analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono szybkie wyszukiwanie danych dotyczących naturalnego przebiegu raka piersi, w tym raka HER2-dodatniego.

W retrospektywnej pracy Bloom 1964 uwzględniono karty szpitalne 250 kobiet z rozpoznaniem nieoperacyjnego raka piersi, skierowanych do *Middlesex Hospital* w latach 1805-1933 i obserwowanych do zgonu. W momencie przyjęcia do szpitala u większości pacjentek guza zaklasyfikowano jako stadium IV (74,4%) lub III (23,2%) według systemu Manchester. Chore nie zostały poddane terapii w jakiegokolwiek postaci – leczeniu chirurgicznemu ani radioterapii. Odsetki chorych przeżywających 3, 5 i 10 lat wyniosły, odpowiednio, 44%, 18% i 4%. Obserwowane przeżycie korelowało ze stopniem złośliwości histologicznej guza – mediana przeżycia wyniosła 47,3; 39,2 oraz 22,0 miesiące, odpowiednio w przypadku raka G1, G2 i G3. Pięciu lat nie przeżyła żadna chora na raka G3, przy 22-procentowej przeżywalności chorych na raka o niższym stopniu histologicznej złośliwości. W żadnym przypadku nie odnotowano spontanicznej regresji choroby (Bloom 1964, Chung 2003).

W pracy Bloom 1964 przedstawiono ponadto przegląd starszych prac, opisujących przeżywalność nieleczonych chorych na raka piersi w innych seriach przypadków (Tabela 7). Wartości uzyskane przez innych autorów kształtowały się na poziomie zbliżonym do ocenionego w badaniu Bloom 1964.

Tabela 7. Przegląd wskaźników przeżywalności nieleczonych chorych na raka piersi (Bloom 1964).

Badanie	N	Odsetek chorych przeżywających dany okres			
		3 lata	5 lat	10 lat	15 lat
Greenwood 1926	651	34%	16%	b.d.	b.d.
Daland 1927	100	b.d.	22%	5%	0%
Nathanson 1936	100	40%	18%	5%	0%

Badanie	N	Odsetek chorych przeżywających dany okres			
		3 lata	5 lat	10 lat	15 lat
Forber 1931	64	30%	17%	b.d.	b.d.
Bloom 1964	250	44%	18%	3,6%	0,8%

Średnie przeżycie od wystąpienia objawów, oszacowane na podstawie połączenia danych z opublikowanych prac (N = 1 091), oszacowano na 38,7 miesięcy (zakres: 30,2-39,8 mies.) (*Bloom 1964*). Podobne wyniki otrzymali autorzy publikacji *Galmarini 2015*, w której na podstawie analizy danych pochodzących z różnych prób (N = 2 315; w tym części uwzględnionych w pracy *Bloom 1964*) średnie przeżycie wśród chorych nieleczonych oszacowano na 3,05 lat.

Należy podkreślić, że powyższe dane historyczne dotyczą heterogennej grupy chorych, uwzględniającej zarówno raka agresywnego, jak i indolentnego. W szczególności w historycznych pracach nie wyodrębniano raka HER2-dodatniego. W czasie, gdy poznawano znaczenie ekspresji HER2 dla rokowania chorych na raka piersi stosowane już były zróżnicowane metody terapii, w związku z czym dane dotyczące przebiegu raka HER2-dodatniego uzyskiwano w badaniach chorych leczonych.

Rozwój terapii onkologicznych dokonany w ostatnich latach spowodował znaczne wydłużenie życia chorych na raka piersi. W krajach o wysokiej jakości systemu opieki zdrowotnej rak piersi powoli staje się chorobą przewlekłą, w tych zaś gdzie opieka medyczna jest niższej jakości – wskaźniki śmiertelności wciąż pozostają wysokie (*Smaga 2014*). Również w Polsce, jedynie 10% pacjentek korzystających ze świadczeń systemu ochrony zdrowia stanowią chore z aktywną postacią choroby (*Koziarkiewicz 2014*). Poniżej przedstawiono główne czynniki wpływające na rokowanie w raku piersi.

1.2.4.1. Czynniki rokownicze raka piersi

Istotnym, klasycznym czynnikiem wpływającym na rokowanie jest **stopień zaawansowania** raka piersi, zarówno kliniczny jak i patomorfologiczny w przypadku chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu, ustalany w oparciu o wyniki badań mikroskopowych według klasyfikacji pTNM (*PUO 2014*). Według aktualnego piśmiennictwa średni odsetek 5-letnich przeżyć chorych na raka piersi w Polsce szacowany jest na 74%, jednak jest on znacznie niższy u pacjentek z zaawansowanym rakiem: 25% w III i poniżej 5% w IV stadium zaawansowania nowotworu (*Krzemieniecki 2015*).

W przypadku pacjentek we wczesnym stadium nowotworu, bez przerzutów do węzłów chłonnych dołu pachowego najważniejszym czynnikiem określającym ryzyko nawrotu jest **wielkość guza pierwotnego**. Ryzyko nawrotu rośnie proporcjonalnie do wielkości guza i dla guzów o średnicy 3-6 cm wynosi 36-38%, a dla guzów o średnicy > 6 cm – 47% (*Brębowicz 2011*). W przypadku chorych, u któ-

rych możliwe jest przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego korzystne jest przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego – BCS (z ang. *breast-conserving surgery*) (Sarsenov 2016). W odniesieniu do wznów po różnych rodzajach operacji polski dane podają, że częstość ta po mastektomii może sięgać 45% (Sas-Korczyńska 2011), natomiast w przypadku BCS wynosi ona około 8%-10% (Malinowski 2004, Wang 2013). Należy jednak zauważyć korzyść z BCS w niższych stopniach zaawansowania, przy zachowanej operacyjności zmian. Zachowanie kontroli lokalnej w tym przypadku skutkuje zmniejszeniem częstości wznów.

Na podstawie danych z amerykańskiej bazy SEER pochodzących od łącznie 132 149 chorych z rozpoznaniem wczesnych stadiów raka piersi oszacowano, że średni odsetek 5-letnich przeżyć był najwyższy wśród chorych poddanych zabiegowi oszczędzającemu pierś (97%) w porównaniu do chorych, u których wykonano mastektomię (94%) lub mastektomię połączoną z radioterapią (90%) (Agarwal 2014). Na pogorszenie rokowania po zabiegu oszczędzającym pierś wpływa m.in. zwiększony rozmiar guza (> 2 cm) (Sarsenov 2016). Zastosowanie leczenia neoadjuwantowego w tej grupie pacjentów pozwala na zmniejszenie rozmiarów guza i poprawia ich rokowanie (Vergine 2013).

Wśród chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wdrożenie leczenia neoadjuwantowego pozwala na uzyskanie operacyjności i zmniejszenie rozległości wycięcia poprzez zastosowanie zabiegu oszczędzającego pierś. Należy zauważyć, że czynniki ryzyka wystąpienia nawrotu choroby po mastektomii w tej grupie pacjentów oraz po leczeniu neoadjuwantowym i zabiegu oszczędzającym są zbliżone i obejmują stwierdzenie **stopnia N2 i N3 wg klasyfikacji pTNM, naciekanie węzłów chłonnych, wieloogniskowy wzór choroby resztkowej oraz rozmiar guza pierwotnego > 2 cm średnicy** (Bucholz 2015).

W ocenie rokowania raka piersi wskazuje się również na istotną rolę typu histopatologicznego i **stopnia złośliwości histologicznej (G-grade)** ocenianego według zmodyfikowanej skali Blooma-Richardsona, w której wyższy wynik punktowy oznacza większą złośliwość nowotworu i gorsze rokowania chorej (Jeleń 2011).

Podtypy immunohistochemiczne raka piersi charakteryzują się różnym przebiegiem oraz w odmienny sposób reagują na leczenie systemowe. Podtyp luminalny A charakteryzuje się korzystnymi rokowaniem, podczas gdy w przypadku podtypu histologicznego *basal-like*, z ujemnym stanem receptorów hormonalnych i brakiem nadekspresji/amplifikacji HER2, jest ono wyjątkowo niekorzystne (guz niewrażliwy na hormonoterapię i terapię anty-HER2; Tarkowski 2011).

Szczególnie źle rokującym podtypem jest HER2-dodatni rak piersi cechujący się agresywnym przebiegiem, wysokim indeksem proliferacji komórkowej i szczególną zdolnością do tworzenia przerzu-

tów odległych (*Ferretti 2007*). Obecność nadmiernej ekspresji HER2 jest uznawana za niezależny zły czynnik rokowniczy raka piersi. W badaniu *Kennecke 2010* uwzględniono pacjentki z rozpoznaniem wczesnego raka piersi ustalonym w latach 1986-1992 (N = 3726). Mediana przeżycia chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego (*HER2 enriched* – ER-/PR-/HER2+) należała do najkrótszych i wyniosła 0,7 roku – w porównaniu z przeżyciem chorych na raka luminalnego A - 2,2 lata, luminalnego B - 1,6 roku i w grupie raka luminalnego/HER2 (ER+ i/lub PR+ i HER2+) – 1,3 roku. Warto zauważyć, że dane te pochodzą z okresu, gdy leki blokujące szlak HER2 (trastuzumab oraz pertuzumab) nie były stosowane w praktyce klinicznej.

Ponadto, jak wykazano, nadmierna ekspresja HER2 (w porównaniu z nowotworami HER-ujemnymi) związana jest z gwałtownym zniesieniem efektu cytotoksycznego chemioterapii, pomimo początkowej wrażliwości guza na taką terapię i przyczynia się do szybszego wystąpienia nawrotu choroby w tej grupie chorych (*Ferretti 2007*).

To niekorzystne rokowanie może ulec poprawie poprzez zastosowanie terapii anty-HER2 (*Joensuu 2006, Dawood 2010*). Wprowadzenie trastuzumabu stanowiło niekwestionowany przełom i zmieniło przebieg naturalny raka HER2-dodatniego, w którym przeżycie stało się podobne jak w raku HER2-ujemnym (*Dawood 2010*). Dalszy rozwój terapii celowanych przyniósł wdrożenie do leczenia pertuzumabu, który dodatkowo poprawił efekty leczenia neoadjuwantowego raka piersi. Badanie kliniczne wykazały synergizm działania trastuzumabu oraz pertuzumabu. Co ciekawe efekt zmniejszenia masy guza osiągnięto również w przypadku skojarzenia obu substancji również w grupie chorych, u których obserwowano progresję przy zastosowaniu jedynie trastuzumabu (*Jhaveri 2014*).

Wprowadzenie skutecznych metod skryningu w wielu krajach, w tym Polsce, umożliwiło wczesne wykrywanie analizowanego nowotworu. W ostatniej dekadzie XXI wieku odsetek pacjentek z nowotworem *in situ* zwiększył się z 4% do 7%. Jednocześnie obserwowano wyraźny spadek odsetka kobiet z postacią uogólnioną raka piersi - odnotowano jego zmniejszenie o około 40%. Miejscowo zaawansowany nowotwór gruczołu piersiowego diagnozowano w 53% (dane z roku 2010, tendencja wzrostowa w latach 2000-2010; *Didkowska 2013*). Wskaźniki przeżycie 1-rocznego, 3-letniego oraz 5-letniego pacjentek zdiagnozowanych w latach 2000-2002 w Polsce wyniosły odpowiednio 92,8%, 81,7% oraz 75% (*Wojciechowska 2009*). Przeżycie całkowite zostało dodatkowo wydłużone przez wdrożenie do praktyki klinicznej terapii celowanych anty-HER2 (zwłaszcza trastuzumabu, stanowiący obecnie standard postępowania, jak i pertuzumab). Retrospektywna ocena pacjentek z rakiem piersi w stadium zaawansowania I-III poddanych terapii trastuzumabem wykazała 88,6% przeżycia 5-letniego (*Zurawska 2013*). Prowadzone badania kliniczne (np. badanie *NeoSphere*) potwierdzają zysk terapeutyczny terapii skojarzonych anty-HER2 w postaci zwiększenia wskaźników analizy przeżycia,

które przekraczają 90% (Gianni 2016). Bez wątpliwa spodziewane przeżycie pacjentek z rakiem piersi, przy zastosowaniu terapii celowanych jest wieloletnie. Potrzeba narzędzi, które umożliwią rzetelną ocenę korzyści zdrowotnych wynikających z wprowadzania coraz to nowych terapii onkologicznych w możliwie krótkiej perspektywie czasowej.

Wyzwaniem związanym z prowadzeniem badań klinicznych dotyczących stosowania terapii immunologicznych w raku piersi jest odzwierciedlenie korzyści zdrowotnej za pomocą standardowych wykładników odpowiedzi długoterminowej (OS, PFS). Ze względu na krótki okres obserwacji oraz niewielkie liczebności prób klinicznych nie sposób porównać poszczególnych ramion próby, tj. statystycznie zweryfikować różnic między nimi. W związku z tym trwają poszukiwania surogatowych punktów końcowych.

Odpowiedź na leczenie neoadjuwantowe wyrażona jako odsetek uzyskanych odpowiedzi patologicznych (pCR) może stanowić punkt uchwytu dla określenia rokowania nowotworów agresywnych. Prawdopodobieństwo wystąpienia pCR, jak i związek pCR z długoterminowym wynikiem terapii raka piersi jest zależny od podtypu tego nowotworu i jest silniejszy w agresywnych rakach piersi. Zgodnie z wytycznymi *Food and Drug Administration (FDA 2014)* stosowanie pCR jako punktu końcowego umożliwi udostępnianie nowych terapii neoadjuwantowych w procedurze przyspieszonej rejestracji (*accelerated approval*), dając szansę na zaspokojenie potrzeb klinicznych w populacjach wysokiego ryzyka w czasie znacznie krótszym niż w konwencjonalnym podejściu, wymagającym badań wieloletnich i wydłużającym czas do rejestracji leku w raku nieprzerzutowym do ponad dziesięciu lat. (FDA 2014).

Osiągnięcie całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) jest uznanym czynnikiem prognostycznym w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi. Ocena skuteczności leczenia przedoperacyjnego powinna zostać przeprowadzona przez patologa w materiale operacyjnym. Polega ona na określeniu stopnia remisji guza w gruczole piersiowym oraz węzłach chłonnych. Szczegółowe informacje na temat oceny pCR oraz jej zastosowania jako punktu końcowego przedyskutowano w *Rozdział 1.8.1. Walidacja pCR jako surogatowego punktu końcowego*.

Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo, a także czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na terapię anty-HER2. Stwierdzenie nadmiernej ekspresji lub/i amplifikacji HER2 jest wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2, do której zaliczany jest m.in. trastuzumab oraz pertuzumab.

Jak już wspomniano rak zapalny piersi (IBC) stanowi szczególnie agresywny typ nowotworu gruczolu piersiowego. Diagnoza ta jest powiązana z wyjściowo złym rokowaniem oraz wysokim ryzykiem

wczesnego nawrotu (*Taghian 2017*). Historyczne dane wskazują, że 5-letnie przeżycia pacjentek leczonych przy użyciu terapii systemowych kształtowały się na poziomie 10% (*Yang 2006*). Wprowadzenie terapii neoadjuwantowych w połączeniu z chirurgią oraz radioterapią pozwoliło zwiększyć przeżycie 5-letnie do 30%-70% w tej grupie chorych (*Taghian 2017*).

1.2.4.2. Monitorowanie postępu choroby oraz ocena wyników leczenia

Pacjentki z rakiem piersi powinny pozostawać w ścisłych obserwacjach onkologicznych, również po zakończeniu leczenia. Jako cele badań kontrolnych wymienia się wczesne wykrycie nawrotu choroby (zarówno w aspekcie miejscowym jak i regionalnym) czy też nowotworów wtórnych, obserwacje późnych powikłań oraz ocena późnych wyników leczenia (*PUO 2014*).

Monitorowania pacjentek (z ang. *follow-up*) realizowane jest poprzez kontrole onkologiczne. Zaleca się, aby w pierwszym okresie obserwacji (3 lata po zakończeniu leczenia) wizyty lekarskie odbywały się co 3-6 miesięcy, zaś w drugim (kolejne 2 lata) nie rzadziej niż raz w roku (*ASCO 2016*). Najważniejsze znaczenie w wykryciu wznowy ma badanie fizykalne. Nie zaleca się rutynowych badań obrazowych w opiece onkologicznej nad chorą. W przypadku pacjentek poddanych zabiegowi oszczędzającemu mammografia zalecana jest nie wcześniej niż po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia i powinna być wykonywana raz do roku (*Ruddy 2017*).

1.2.5. Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem raka piersi, występującym u około 75% pacjentek, jest wyczuwalny palpacyjnie guz umiejscowiony najczęściej w górnym zewnętrznym kwadrancie gruczołu piersiowego. W obrazie klinicznym raka piersi wymienia się także zmiany kształtu, wielkości lub sprężystości piersi, obrzęk, a także zmiany skórne. Mogą one dotyczyć skóry całej piersi lub okolicy samej brodawki, przyjmując postać wciągnięć skórnych, owrzodzeń lub zaczerwienień i zgrubień określanych jako objawy „skórki pomarańczy”. W niektórych przypadkach mogą wystąpić również krwiste wycieki z brodawki. W przebiegu raka piersi można zaobserwować ponadto powiększenie węzłów chłonnych zlokalizowanych w dole pachowym po stronie guza (*Krzemieński 2015*).

Analizując symptomatologię raka piersi dla pełnego obrazu należy również uwzględnić aspekt psychologiczno-psychiatryczny. Został on szczegółowo przedstawiony w *Rozdział 1.2.8. Wpływ raka piersi na jakość życia*.

1.2.6. Epidemiologia

Rak piersi jest drugim po raku płuca najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie (*Szewczyk 2011*) i nowotworem najczęściej występującym u kobiet – około 1,67 miliona nowych przypadków

zdiagnozowanych w 2012 roku, co stanowi 25% wszystkich nowotworów (*GLOBOCAN 2012*). W większości krajów w ciągu ostatnich 25 lat obserwowany jest około 30% wzrost zapadalności na raka piersi, przy czym zmiany są w dużym stopniu uwarunkowane geograficzne. Narażenie na raka piersi jest wielokrotnie wyższe w krajach rozwiniętych niż w krajach rozwijających się. Standaryzowane współczynniki zapadalności dla Ameryki Północnej, Australii i krajów północnej i zachodniej Europy wynoszą 90-100 przypadków na 100 000 osób i należą do najwyższych na świecie. Z kolei najniższa zapadalność (< 25 przypadków na 100 000) jest obserwowana w większości krajów Afryki, a także w Azji Południowo-Wschodniej. Ponad połowa (55%) nowo rozpoznanych przypadków raka piersi przypada na kraje uprzemysłowione. Z drugiej strony od końca lat 80-tych XX. wieku w krajach tych obserwuje się stabilizację lub nawet niewielki spadek wskaźników śmiertelności. Ponad połowa wszystkich zgonów z powodu raka piersi przypada na kraje rozwijające się (*Szewczyk 2011*).

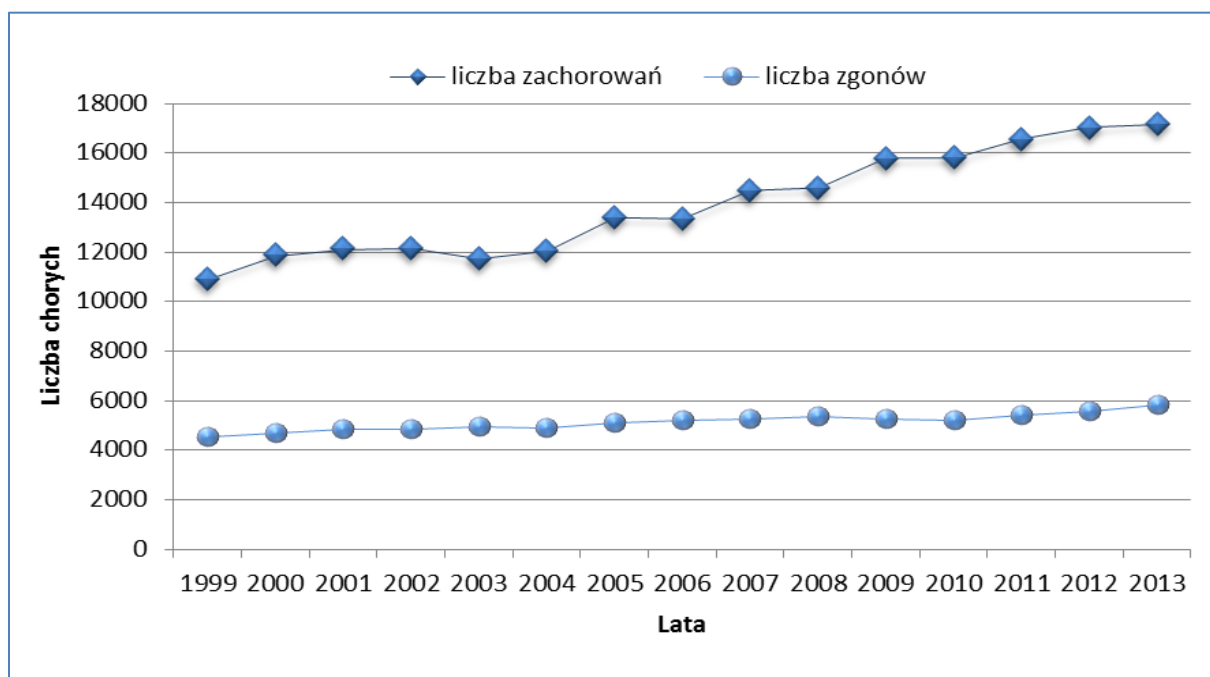
Polska należy do krajów Europy Środkowo-Wschodniej o średniej zapadalności na raka piersi, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań we wszystkich grupach wiekowych kobiet. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce (*PUO 2014*).

W roku 2014 standaryzowany współczynnik zapadalności na raka piersi wyniósł w Polsce 51,6, co stanowiło 22% wszystkich zarejestrowanych nowotworów u kobiet (*KRN 2017*).

Wraz ze wzrostem zapadalności odnotowuje się równocześnie spadek współczynnika śmiertelności w grupie wiekowej kobiet 20-49 oraz jego stabilizację w kolejnym przedziale wiekowym (50-69 lat). U kobiet w starszym wieku (> 70 lat) nadal obserwuje się wysoką umieralność z powodu raka piersi (*Szewczyk 2011*). Związane jest to ze zmianą struktury zaawansowania wykrywanych i rejestrowanych nowotworów piersi - częściej wykrywane są nowotwory we wczesnym stadium (*Smaga 2014*). W 2010 roku odnotowano w Polsce ogółem 5 226 zgonów z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności: 13,7/100 000). W roku 2012 współczynnik umieralności na raka piersi wśród kobiet w Polsce wyniósł 14,1 (5 574 zgony), a w roku 2013 14,5 (5 816 zgonów), zaś w 2014 14,77 (5975 zgonów) (*KRN 2017*).

Głównym źródłem polskich danych jest Krajowy Rejestr Nowotworów, zgodnie z którym rak piersi był pierwszym pod względem zachorowalności oraz drugim pod względem umieralności nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet w Polsce: w 2014 roku zarejestrowano 17 506 nowych zachorowań na raka piersi i 6 965 zgonów z powodu tego nowotworu (*KRN 2017*). Dla ukazania trendu w zachorowaniach i zgonach z powodu tej jednostki chorobowej na wykresie poniżej przedstawiono dane z lat 1999-2013.

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów (w latach 1999-2013) z powodu raka piersi wśród kobiet w Polsce (KRN 2017).



dane pochodzące z okresu do 30 czerwca 2013 r.

Wykonane przez Zakład Epidemiologii Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie prognozy dotyczące zapadalności na raka piersi w Polsce w latach 2010-2025, przedstawione w publikacji *Didkowska 2009*, wskazują na zwiększanie się zachorowalności na nowotwory piersi we wszystkich grupach wiekowych, z największym wzrostem w grupie kobiet między 50. a 69. rokiem życia. Przewidywana na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowalność na raka piersi w 2020 wyniesie ok. 19,4 tys przypadków i ok. 21,1 tys. przypadków w roku 2025.

Chorobowość jednoroczna na nowotwór piersi dla Polski w 2012 roku wyniosła 15,8 tys. natomiast 3- i 5-letnia odpowiednio 43,8 tys. i 67,9 tys. (*PTO 2014*). Natomiast zgodnie z szacunkami Ministerstwa Zdrowia w 2016 r. w Polsce odnotowanych zostanie 20,3 tys. nowych przypadków nowotworów złośliwych piersi, a chorobowość 5-letnia w 2016 r. będzie wynosić 82 551. Należy podkreślić, że zgodnie z przewidywaniami wartość ta będzie stanowić najwyższą spośród chorobowości onkologicznych (*MPZ 2015*).

Częstość raka zapalnego piersi szacowana jest na ok. 1-2% wszystkich nowotworów złośliwych gruczołu piersiowego (*KRN 2017*). Dane światowe wskazują na częstość 1-5%, przy jednoczesnym 10% udziale w śmiertelności ogólnej z powodu raka piersi u kobiet (*National Cancer Institute 2013*).

W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia) ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefi-

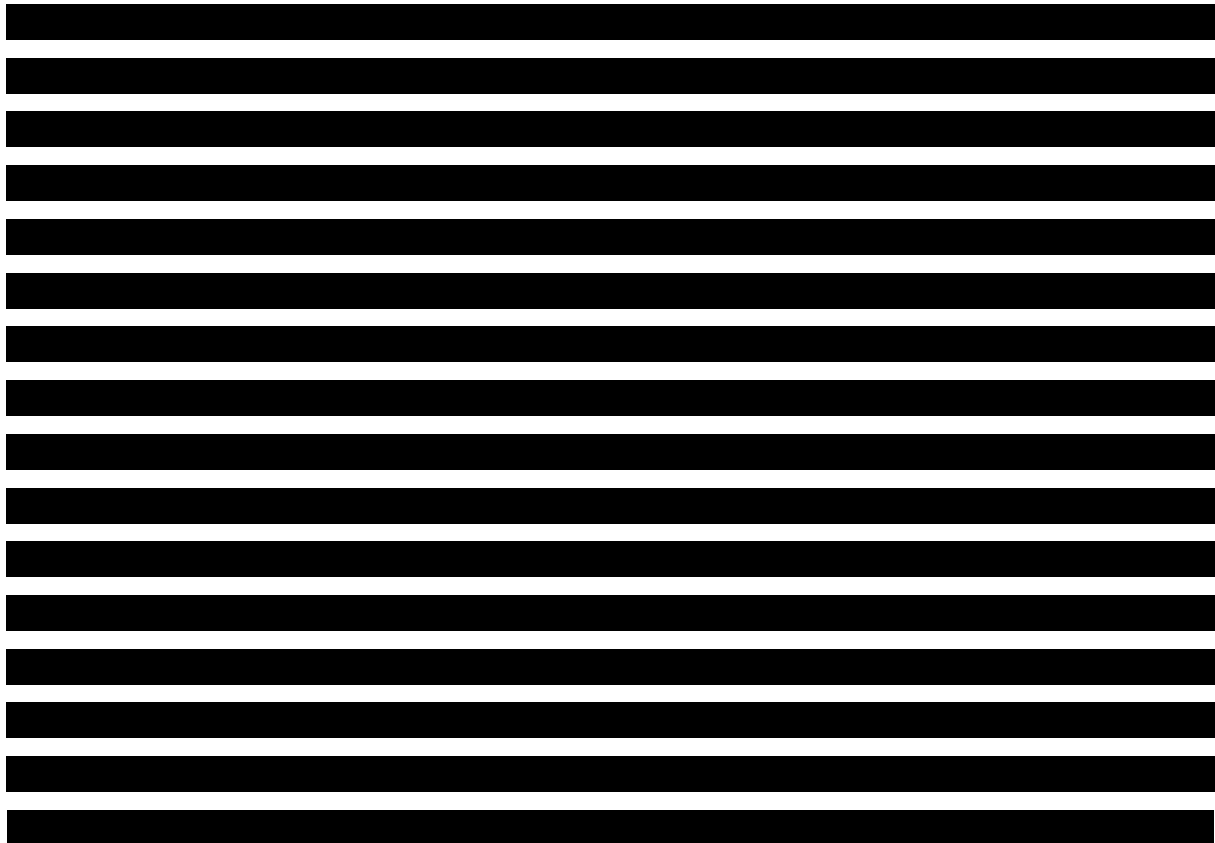
niowanej polskiej populacji docelowej – pacjentki z rozpoznaniem raka piersi HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego, zapalnego oraz wczesnego z wysokim ryzykiem wznowy.

Na potrzeby badania *Barron 2009* przeprowadzono analizę dokumentacji medycznej kobiet leczonych w trzech dużych ośrodkach z zachodniej i południowo-wschodniej części Stanów Zjednoczonych z okresu od 1 czerwca 2005 roku do 30 lipca 2006 roku. Poszukiwano wyłącznie pacjentek z potwierdzonym rozpoznaniem raka piersi wg Klasyfikacji ICD-10, a następnie ustalano czy badanie HER2 zostało wykonane, a jeśli tak to jaki był jego wynik. Wśród 41 103 przeanalizowanych kartotek kobiet z rozpoznaniem raka piersi, 380 pacjentek spełniło szczegółowe kryteria kwalifikacji do analizy w ramach badania *Barron 2009*. W wyniku badania ustalono, że u 88% chorych (n = 335) został wykonany test oceniający nadekspresję receptora HER2 (*Barron 2009*). Próba *Bilous 2012*, przeprowadzona była w Australii w okresie od sierpnia 2006 do września 2010 roku w ramach wieloośrodkowego, krajowego programu *The Australian In Situ Hybridization Program* (sponsor: Roche Products Pty Limited). W jej ramach wykonano 53 402 badań ekspresji receptora HER2 metodą *in situ* (ISH). Test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego u 22,5% chorych w stadium uogólnionym i 16,9% w pozostałych stadiach zaawansowania (*Bilous 2012*). Z tego względu w dalszych analizach przyjęto, że odsetek chorych poddawanych ocenie statusu HER2 wynosi 88%, natomiast odsetek chorych na raka HER2-dodatniego (spośród ocenianych) 16,9% w stadiach I-III i 22,5% w stadium IV.

Tabela 8. Odsetek chorych z potwierdzoną nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 (rakiem HER2-dodatnim).

Parametr	Wartość	Źródło
odsetek chorych poddawanych ocenie statusu HER2	88%	<i>Barron 2009</i>
odsetek chorych z rakiem HER2-dodatnim (spośród ocenianych)	16,9% w stadiach I-III 22,5% w stadium IV	<i>Bilous 2012</i>

W Polsce nie opublikowano dotychczas badań dotyczących oceny wyjściowego zaawansowania raka piersi w reprezentatywnej populacji chorych, a publikowane dane pochodzą z pojedynczych regionów kraju lub opierają się na opinii ekspertów bądź oszacowaniach z krajów Europy Zachodniej. Na podstawie danych z europejskich rejestrów można szacować, że odsetek rozpoznań w stopniu IIIB wynosi (po pominięciu przypadków bez określonego stopnia zaawansowania) ok. 10% wg danych z Polski i krajów Europy Wschodniej (*Allemani 2012*). Odsetek chorych w stadiach T1-3 N+ M0 wynosi ok. 35-40%, jednak stadium IIIC stanowi jedynie część tej kategorii. Ostatecznie, na podstawie ankiety i skąpych danych epidemiologicznych odsetek rozpoznań w stadium IIIB-IIIC jest na poziomie 20%.



1.2.7. Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena obciążenia społeczno-ekonomicznego wiążącego się z chorobowością na raka piersi składa się z kosztów ponoszonych przez pacjentki oraz społeczeństwo i płatnika publicznego. W toku analizy możemy wyróżnić nakłady bezpośrednie (tj. koszty opieki zdrowotnej czy też środki wynikające z zapewnienia świadczeń zdrowotnych) oraz nakłady pośrednie (tj. straty finansowe z tytułu absencji chorobowej, utraconej oraz obniżonej produktywności).

Diagnostyka raka piersi opiera się między innymi o odpowiednie pobranie materiału tkankowego do badania histopatologicznego. Jedną z metod, która może mieć w tym przypadku zastosowanie jest biopsja mammotomiczna. Zgodnie z danymi prezentowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia w 2015 odnotowano 5812 hospitalizacji związanych z tą procedurą, ze średnią wartością hospitalizacji wynoszącą 2059,38 zł. Ponad 99% z nich dotyczyło kobiet (NFZ 2017).

Analizując dane publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP) można przedstawić szacunkowe koszty hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego sutka (ICD 10 C.50). System JGP wyróżnia grupę J.08, tj. choroby złośliwe piersi – w roku 2015 w ramach NFZ rozliczono 5361 hospitalizacji o sumarycznym koszcie przekraczającym 9 milionów złotych. Poziom świadczeń w latach 2013-2015 utrzymywał się na

podobnym poziomie. Nakłady ponoszone w zadanym przedziale czasowym przedstawiono w tabeli poniżej (NFZ 2017)

Tabela 9. Koszty hospitalizacji rozliczne w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu złośliwych chorób piersi (kod J.08) w latach 2013-2015 (NFZ 2017).

Rok	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji	Liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD 10 C.50
2013	5758	6571	1686,68 zł	4562
2014	5542	6683	1757,09 zł	4991
2015	5361	6538	1744,85 zł	5259

Oddzielną grupę rozliczenia pobytów w szpitalu związanych z nowotworem złośliwym sutka (ICD10 C50) stanowią świadczenia z zakresu chirurgii – różne rodzaje zabiegów mastektomii oraz rekonstrukcji, wśród których Narodowy Fundusz Zdrowia wyróżnia radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją (grupa J.01), kompleksowe zabiegi w obrębie piersi (grupa J.02), duże zabiegi w obrębie piersi (grupa J.03) czy zabiegi rekonstrukcyjne piersi (grupa J.04). Koszty ponoszone w związku z hospitalizacjami z tytułu wymienionych zabiegów chirurgicznych w roku 2015 przekroczyły 120 milionów złotych. Szczegółowe dane dotyczące nakładów finansowych Narodowego Funduszu Zdrowia za rok 2015 w analizowanym zakresie przedstawia tabela poniżej (NFZ 2017).

Tabela 10. Koszty hospitalizacji rozliczne w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu zabiegów chirurgicznych związanych z rakiem piersi (kod J.01-J.04) w 2015 roku (NFZ 2017).

Grupa	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji
J01	630	648	8896,11 zł
J02	15268	15663	5362,92 zł
J03	6553	6747	3386,91 zł
J04	1333	1605	4826,68 zł

Kolejnym aspektem obciążenia ekonomicznego związanego z chorobowością na raka piersi są świadczenia społeczne w ramach Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Ocena obciążenia systemu ubezpieczeń społecznych w Polsce może zostać przeprowadzona w oparciu o dane publikowane przez ZUS, które uwzględniają niezdolność do pracy, zarówno czasową (absencja chorobowa) jak długotrwałą. Statystyki te prowadzone są w oparciu o przyczyny z dokładnością co do jednostki chorobowej zdefiniowanej zgodnie z klasyfikacją ICD-10. Obejmują one osoby z prawem do zasiłku chorobowego podlegających ubezpieczeniu w Zakładzie Ubezpieczeń Społecznych, tj. z wykluczeniem rolników indywi-

dualnych oraz członków ich rodzin, a także tzw. służb mundurowych. Pozwala to wysunąć wniosek, że dane te mają charakter orientacyjny oraz wartości mogą być zaniżone w stosunku do stanu rzeczywistego w odniesieniu do całej populacji.

W 2015 roku w ZUS zostało zarejestrowanych 44 920 zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy z tytułu choroby własnej spowodowanej nowotworem złośliwym sutka (ICD-10 C.50) wydanych osobom ubezpieczonym w ZUS na łączną liczbę 1 074 620 dni absencji chorobowej (ZUS 2017) (Tabela 11). Analizując dane z lat poprzednich obserwowany jest wzrost ilości wydawanych zaświadczeń lekarskich co przekłada się na większą skumulowaną liczbę dni absencji chorobowej.

Tabela 11. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej z powodu z tytułu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C.50) osób ubezpieczonych w ZUS (ZUS 2017).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2015	1 074 620	44 920
2014	1 021 195	42 303
2013	974 497	39 876

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy, przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2015 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C.50) otrzymało 2 691 osób, natomiast orzeczenie ponowne 942 osoby (z czego 99% w obu przypadkach stanowiły kobiety) (Tabela 12). Odnosząc dane te do lat poprzednich obserwowany jest wzrost wydanych orzeczeń pierwszorazowych o 7% oraz porównywalna ilość orzeczeń ponownych (wydano ich o 1% mniej) w porównaniu z rokiem 2014. Zestawiając zaś rok 2014 oraz 2013 ilość orzeczeń wzrosła odpowiednio o 11% i 9% (ZUS 2017).

Tabela 12. Orzeczenia ustalające uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego wydane przez lekarzy orzeczników z tytułu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C.50) osób ubezpieczonych w ZUS (ZUS 2017).

Rok	Orzeczenia pierwszorazowe				Orzeczenia ponowne			
	ogółem	Mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2015	2 704	12	2 691	1	942	4	937	-
2014	2 531	17	2 514	-	954	6	948	-
2013	2 270	8	2 260	2	874	6	868	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowi orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. Wśród osób, którym w 2015 r. wydano orzeczenie pierwszorazowe i ponowne w związku z niezdolnością do pracy z tytułu nowotworu złośliwego sutka kobiety stanowiły 97,8 % (1 516 orzeczeń pierwszorazowych) i 98,5% (3 251 orzeczeń ponownych). Warto zauważyć, że wśród wydanych orzeczeń (zarówno pierwszorazowych, jak i ponownych) 17% stanowiły pacjentki, którym orzeczono całkowitą niezdolność do samodzielnej egzystencji, a odpowiednio 56% i 29% pacjentki ze stwierdzoną całkowitą niezdolnością do pracy (Tabela 13).

Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne wydane przez lekarzy orzeczników ZUS dla celów rentowych z tytułu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C.50) osób ubezpieczonych w ZUS (ZUS 2017).

Rok	Orzeczenia pierwszorazowe				Orzeczenia ponowne			
	ogółem	Mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ustalające niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2015	271	4	258	9	594	9	569	16
2014	282	4	264	14	577	4	558	15
2013	272	4	263	5	560	3	546	11
ustalające całkowitą niezdolność do pracy								
2015	872	7	852	13	950	10	937	3
2014	903	3	892	8	1 036	15	1 016	5
2013	968	5	960	3	1 031	9	1 018	4
ustalające częściową niezdolność do pracy								
2015	407	1	406	-	1 755	8	1 745	2
2014	403	1	402	-	1 716	11	1 704	1
2013	406	3	403	-	1 705	14	1 689	2

orzeczenia do celów rentowych ogółem								
2015	1 550	12	1 516	22	3 299	27	3 251	21
2014	1 588	8	1 558	22	3 329	30	3 278	21
2013	1 646	12	1 626	8	3 296	26	3 253	17

W przypadku pacjentów pełnoletnich, którzy stali się całkowicie niezdolni do pracy z powodu naruszenia sprawności organizmu, która powstała przed ukończeniem przez nich 18 roku życia bądź w trakcie trwania nauki na studiach II stopnia (do ukończenia 25 lat) oraz studiów III stopnia lub aspirantury naukowej przysługuje im do prawo do renty socjalnej. Rentę socjalną z tytułu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C.50) w roku 2015 przyznano 17 pacjentkom, w latach 2014 i 2013 zaś odpowiednio 20 i 13 kobiet uzyskała świadczenie tego rodzaju (ZUS 2017).

Przedstawione powyżej dane dotyczyły świadczeń pobieranych z Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z tytułu choroby własnej ubezpieczonego. Należy jednak pamiętać, że istnieje również możliwość skorzystanie z zasiłku opiekuńczego w związku z chorobą członka rodziny czy też świadczeń związanych z opieką nad dziećmi wynikających z choroby współmałżonka. W związku z brakiem danych co do liczby tego typu świadczeń w związku z nowotworem złośliwym piersi zostały one pominięte.

Zakład Ubezpieczeń Społecznych w ramach prewencji rentowej prowadzi zindywidualizowaną rehabilitację leczniczą. W roku 2013 z tego rodzaju świadczenia skorzystało 1 209 pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C.50). Zestawiając wartość tą z rokiem 2012 (828 pacjentek korzystających ze świadczeń z zakresu onkologii gruczołu piersiowego oraz 40 pacjentek korzystających ze świadczeń z innych zakresów, ale mających rozpoznanie zasadnicze nowotworu złośliwego sutka) obserwujemy wzrost świadczeń o 39%. Dane co do kolejnych lat nie są uwzględnione w dostępnych statystykach ZUS (ZUS 2017).

Straty ponoszone przez społeczeństwo z powodu raka piersi obejmują również koszty utraconej produktywności z powodu przedwczesnej śmierci oraz koszty obniżonej produktywności. Według opublikowanego w 2013 r. raportu całkowite koszty utraconej produktywności z powodu przedwczesnej śmierci chorych na raka piersi w Polsce w 2012 r. kształtowały się na poziomie 884,3 mln złotych. Z kolei przeciętne koszty obniżonej produktywności pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi wynoszą średnio ponad 35 tys. zł w ciągu roku, przy czym najwyższe koszty dotyczyły najmłodszych chorych w wieku poniżej 45 lat (blisko 69 tys. zł). Należy więc zauważyć, że ze względu na skalę zachorowalności rak piersi w Polsce generuje bardzo wysokie koszty obniżonej i utraconej produktywności, które w wymiarze kraju stanowią istotną stratę polskiego sektora finansów publicznych (Smaga 2014).

Jak już wspomniano społeczne koszty raka piersi obejmują oprócz wyżej opisanych obciążeń dla systemu ubezpieczeń społecznych oraz sektora publicznego również koszty pośrednie i bezpośrednie ponoszone przez pacjentki oraz ich rodziny. Stanowi to istotne zagadnienie, ze względu na fakt, że chorują zarówno osoby zamożne jak i niezamożne, co dodatkowo może implikować szereg problemów organizacyjno-finansowych. Rzeczywiste obciążenie finansowe pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi oszacowane w badaniu ankietowym kształtuje się na poziomie 14,1 tysiąca złotych rocznie. Wartość ta uwzględnia zarówno koszty bezpośrednio związane z chorobą (koszty medyczne – leki, sprzęt medyczny, konsultacje lekarskie, badania lekarskie oraz inne) oraz koszty ponoszone w związku z procesem leczenia (koszty niemedyce – dojazd, zakwaterowanie, zapewnienie opieki dzieciom oraz inne). Dodatkowo budżet rodzinny pacjentów narażony jest na koszty pośrednie (dochody utracone przez osoby chore oraz członków rodziny w związku z procesem leczenia) (Bogustawski 2014). Dane dotyczące realnych kosztów związanych z leczeniem raka piersi w odniesieniu do obciążenia pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 14. Roczne koszty ponoszone przez pacjentki w związku z rakiem piersi (opracowanie własne na podstawie danych zawartych w Bogustawski 2014).

Kategoria	Wiek [lata]			Ogółem (dane ważone względem grup wiekowych)
	Poniżej 45	45-59	Powyżej 60	
Koszty medyczne	7 536 zł	4 432 zł	4 224 zł	4 976 zł
Koszty niemedyce	7 043 zł	5 212 zł	4 261 zł	5 224 zł
Koszty pośrednie	6 218 zł	5 965 zł	224 zł	3 871 zł
Koszt całkowity	20 797 zł	15 609 zł	8 709 zł	14 071 zł

1.2.8. Wpływ raka piersi na jakość życia

Analizując obciążenie społeczno-ekonomiczne wynikające z chorobowości na raka piersi należy również uwzględnić utratę jakości życia pacjentek jaką niesie ze sobą analizowana jednostka chorobowa. Wysokie wskaźniki epidemiologiczne związane są ze znacznym lękiem odczuwanym przez kobiety, również te których stan zdrowia pozostaje dobry (Perry 2007). Badania przekrojowe pokazują, że w przypadku pacjentek z rakiem piersi około 1/3 z nich spełnia kryteria zaburzeń depresyjnych, a 6% zaburzeń lękowych ocenianych wg. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Mosher 2013, Willis 2015). Z tego względu szczególnie istotne u chorych na raka w stadium zaawansowanym jest stosowanie leczenia charakteryzującego się możliwie niską toksycznością, umożliwiającą wydłużanie przeżycia bez pogorszenia jakości życia pacjentek związanego z działaniami niepożądanymi.

W badaniu Hsu 2013 oceniano wskaźniki jakości życia u pacjentek z miejscowym rakiem piersi (T1-3, N0-1, M0) oraz ich zmianę w trakcie terapii oraz po leczeniu. Jako grupę kontrolną uwzględniono

kobiety zgłaszające się do badań mammograficznych, u których nie zdiagnozowano nowotworu gruczołu piersiowego. Wykazano poprawę jakości życia poddanych leczeniu pacjentek wraz z upływem czasu oraz odnotowano szybki powrót do aktywności zawodowej. Porównanie z grupą kontrolną zaś dowiodło, że funkcjonowanie społeczne oraz osobiste kobiet, które przeszły leczenie onkologiczne pozostaje zbliżone do populacji ogólnej. Obserwowano jedynie różnice w sferze kognitywnej oraz finansowej, uzyskując niższe wyniki dla pacjentek dotkniętych rakiem piersi (*Hsu 2013*). Warto zauważyć, że grupą badaną w cytowanej pracy stanowią kobiety z niezaawansowanym nowotworem piersi, większość z nich poddano leczeniu oszczędzającemu gruczoł piersiowy.

Inną metodą leczenia raka piersi jest mastektomia, która wywiera znamienny wpływ na życie pacjentek – powodując obniżenie jakości życia w wymiarze nie tylko fizyczności, ale również w sferze emocjonalnej oraz wpływa na sposób pełnienia ról społecznych. Z badania oceniającego jakość życia kobiet po zabiegu amputacji piersi wynika, że 57,1% z nich nie powróciła do pracy zawodowej po mastektomii, zaś 55,7% ankietowanych nie udało się osiągnąć pełnej sprawności fizycznej (*Musiał 2013*). Biorące udział w badaniu kobiety najwyżej oceniły jakość życia w sferze fizycznej, najniżej zaś w dziedzinie psychologicznej. Obniżenie jakości życia wiązało się z lękiem przed przedwczesną śmiercią, mniejszą sprawnością fizyczną, obawą o swoje zdrowie, uczuciem skrępowania przed znajomymi, partnerem i dziećmi, brakiem możliwości zarobienia pieniędzy, niższy poziom dochodów finansowych czy też niższym statusem społecznym. Warto zauważyć, że cytowane badanie przeprowadzone została na grupie pacjentek zrzeszonych w klubie Amazonek. Można więc sądzić, że doświadczyły one większego wsparcia instytucjonalnego niż populacja ogólna chorych po mastektomii (*Musiał 2013*).

Na podstawie przytoczonych prac można wysunąć wniosek, że zastosowanie skutecznego leczenia, zwłaszcza oszczędzającego pozwala na utrzymanie jakości życia pacjentek na porównywalnym z populacją ogólną poziomie. Niezwykle istotnym wydaje się dążenie do zabiegów operacyjnych o jak najmniejszej rozległości.

Skutkiem długoterminowym związanym z chorobowością na raka piersi jest obniżenie płodności związane z analizowanym schorzeniem czy też jego procesem terapeutycznym, a szacunkowo w krajach zachodnich 6-7% kobiet diagnozowanych jest przed 40 rokiem życia (*Christinat 2012*). Stres związany z chorobą, objawy lękowe wynikające z sytuacją w której znalazły się chore czy też zaburzenia obrazu własnej tożsamości płciowej mogą mieć istotny wpływ na decyzję o macierzyństwie w wieku późniejszym. Wstępne wyniki badania *Helping Ourselves, Helping Others HOHO: The Young Women's Breast Cancer Study* wykazały, iż jedynie połowa ankietowanych rozważyła macierzyństwo po zakończeniu leczenia raka piersi. Co więcej stosowana chemioterapia wiąże się z ryzykiem wtórnego braku miesiączki, zależnym od wielu czynników (takich jak wiek, tryb życia, stosowany schemat

leczenia, czas trwania leczenia czy też czynniki osobnicze chorych). Przykładowo zastosowanie 6 cykli FEC u kobiet poniżej 40 roku życia wiąże się z 38% ryzykiem wtórnego braku miesiączki. Część retrospektywnych badań klinicznych wykazało również wzrost ryzyka poronienia, porodu przedwczesnego czy też niskiej masy urodzeniowej płodu u chorych leczonych z powodu raka piersi w okresie przed-koncepcyjnym. Leczenie onkologiczne w przypadku raka piersi może również prowadzić do przedwczesnej menopauzy, która rzutuje na jakość życia pacjentek oraz ogranicza ich płodność (*Christinat 2012*).

1.2.9. Wytyczne praktyki klinicznej

1.2.9.1. Leczenie raka piersi

Decyzja o wyborze metody leczenia raka piersi zależy od stopnia zaawansowania i szeregu cech kliniczno-patologicznych oraz molekularnych nowotworu (*Cortazar 2014*). Metody leczenia raka piersi można podzielić na:

- **metody operacyjne:**

- **mastektomię** polegającą na amputacji piersi wraz z węzłami chłonnymi pachy, bez naruszania ciągłości mięśnia piersiowego (jeżeli nowotwór nie nacieka powięzi mięśnia piersiowego większego) lub z usunięciem całego mięśnia piersiowego (jeżeli guz jest bardzo duży lub nacieka powięzi mięśnia piersiowego). Mastektomię wykonuje się u chorych w I i II stopniu zaawansowania choroby, a u chorych z III stopniem zaawansowania po wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej (*Krzemieniecki 2015, PUO 2014*);
- **operację oszczędzającą** (z ang. *breast conserving treatment*, BCT) polegającą na wycięciu guza z marginesem zdrowych tkanek oraz usunięciu węzłów chłonnych dołu pachowego (jeżeli w biopsji węzła wartowniczego wykazano obecność przerzutów), a po której zawsze stosowane jest leczenie uzupełniające (radioterapia, chemioterapia lub hormonoterapia w zależności od indywidualnych wskazań). BCT wykonywana jest u chorych w 0, I, II stadium choroby, jeżeli największy wymiar guza nie przekracza 3-5 cm. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy zastosowanie operacji oszczędzającej może być możliwe także u chorych, które pierwotnie nie kwalifikowały się do takiego leczenia z powodu rozmiaru guza, ale u których po zastosowaniu indukcyjnego (neoadjuwantowego) leczenia systemowego uzyskano jego zmniejszenie (*Krzemieniecki 2015, PUO 2014*);
- **biopsję węzła wartowniczego** – które stanowi formę badania diagnostycznego wykonywanego u kobiet, u których w badaniu klinicznym stwierdza się wolne od przerzutów (z wyjątkiem obecności pojedynczych komórek raka lub mikroprzerzutów) pachowe węzły chłonne (cecha N0). W przypadku stwierdzenia przerzutów w węzle wartowniczym należy wykonać limfaden-

nektomię pachową (usunięcie pachowych węzłów chłonnych), natomiast brak przerzutów pozwala na uniknięcie niniejszego zabiegu (*Krzemieniecki 2015, PUO 2014*);

- **radioterapię**, która obecnie najczęściej stosowana jest w terapii pooperacyjnej (adjuwantowej) w zaawansowanych stadiach raka, rzadziej w ramach radioterapii paliatywnej (istnieje możliwość zastosowania leczenia napromienianiem objawowych zmian przerzutowych do OUN, kości czy też zespołów uciskowych spowodowanych przez zmiany nowotworowe), a jeszcze rzadziej jako radioterapia przedoperacyjna (*Krzemieniecki 2015, PUO 2014*);
- **leczenie systemowe**, w tym:
 - **neoadjuwantowe (indukcyjne) leczenie systemowe** u chorych na raka piersi w stadium miejscowego zaawansowania (chore pierwotnie operacyjne: T3N0-1M0, pierwotnie nieoperacyjne: T4N0-1M0, w tym rak zapalny lub każde TN2M0) obejmujące chemioterapię (u chorych na raka HER2-dodatniego podawaną w skojarzeniu z trastuzumabem, co zwiększa odsetek odpowiedzi i wydłuża czas bez nawrotu choroby i hormonoterapię, jako opcję do wyboru u chorych po menopauzie, z niskim stopniem proliferacji nowotworu, z silną ekspresją ER i PgR);
 - **uzupełniające (adjuwantowe) leczenie systemowe**, które stosuje się u większości chorych po radykalnym leczeniu operacyjnym w celu zniszczenia mikroprzerzutów, niewykrywalnych klinicznie, a które obejmuje chemioterapię (stosowaną głównie w przypadku raków potrójnie ujemnych oraz rutynowo w skojarzeniu z trastuzumabem w przypadku guzów HER2-dodatnich) i hormonoterapię (stosowaną u chorych z obecnością ekspresji receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych);
 - **leczenie systemowe chorych na raka piersi w stadium uogólnionym**, które jest stosowane u chorych z przerzutami odległymi, w celu uzyskania remisji ognisk przerzutowych lub też łagodzenia objawów zaawansowanego nowotworu oraz spowolnienia tempa przebiegu choroby nowotworowej. Najczęściej stosuje się: antracykliny, docetaksel, paklitaksel, winorelbineę czy kapecytabinę. W przypadku raka HER2-dodatniego stosuje się trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią, zwykle z taksanami. Takie leczenie pozwala nie tylko wydłużyć czas do progresji nowotworu, ale i całkowity czas przeżycia chorych. W szczególnych sytuacjach klinicznych, u chorych z obecnością ekspresji receptorów estrogenowych i przeciwskazaniem dla chemioterapii podaje się inhibitor aromatazy w skojarzeniu z terapią anty-HER2. Jeżeli występuje oporność na trastuzumab, zaleca się zastosowanie lapatynibu (wewnątrzkomórkowego inhibitora kinazy tyrozynowej receptorów HER1 i HER2) w skojarzeniu z cytostatykiem kapecytabiną. Warunkiem jest niepowodzenie leczenia z użyciem antracyklin, taksanów i trastuzumabu (*Krzemieniecki 2015, PUO 2014*). Ponadto w warunkach polskich refundowane

jest leczenie pertuzumabem w IV stopniu zaawansowania w skojarzeniu z trastuzumabem w ramach programu lekowego.

1.2.9.2. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii neoadjuwantowej raka piersi, w tym raka piersi HER2-dodatniego

1.2.9.2.1. Wytyczne krajowe

Zgodnie z zaleceniami *Polskiej Unii Onkologii* podstawową metodą leczenia raka piersi, w przypadku zachowanej operacyjności stanowi zabieg chirurgiczny. **W przypadku zmian pierwotnie nieoperacyjnych terapię I linii stanowi indukcyjne (neoadjuwantowe) leczenie systemowe (PUO 2014).**

Istnieją jednak sytuacje kliniczne gdy dopuszczalne jest zastosowanie systemowej terapii neoadjuwantowej w przypadku pierwotnej operacyjności guza. *Polska Unia Onkologii* zaleca aby, **w grupie pacjentek chorujących na raka wczesnego z guzem o średnicy przekraczającej 3 cm, rozważyć leczenie neoadjuwantowe celem ograniczenia rozległości zabiegu.** Zgodnie z wytycznymi grupa ta powinna być leczona za pomocą amputacji piersi, za wyjątkiem sytuacji gdy pacjentka posiada na tyle duży biust by zabieg tumorektomii nie spowodował defektu kosmetycznego. Jednak gdy chora wyraża wolę terapii z zachowaniem gruczołu piersiowego możliwe jest przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego pod warunkiem uprzedniej terapii systemowej oraz spełnienia następujących warunków:

- leczenia w ośrodku specjalistycznym z dużym doświadczeniem w terapii raka piersi
- uzyskania remisji nowotworu w badaniach obrazowych po terapii neoadjuwantowej; warunkiem koniecznym jest osiągnięcie największego wymiaru guza poniżej 3 cm
- położenie guza pierwotnego oznaczono przy użyciu tatuażu skóry lub wszczepienia metalowego znacznika przed rozpoczęciem leczenia systemowego, przy czym oznaczeni wykonuje się w takim samym ułożeniu chorej, w jakim będzie wykonywany zabieg operacyjny (PUO 2014).

Brak wystarczającej remisji guza po systemowym leczeniu przedoperacyjnym stanowi wskazania do zabiegu amputacji piersi. W każdym przypadku raka wczesnego konieczne jest wykonanie biopsji węzła wartownika (dla klinicznego zaawansowania cN0) lub limfadenektomii pachowej (chore o zaawansowaniu klinicznym cN1).

W odniesieniu do strategii terapeutycznych raka piersi miejscowo zaawansowanego *Polskiej Unii Onkologii* wyróżnia pacjentki „pierwotnie operacyjne” (T3N0–1M0) i „pierwotnie nieoperacyjne” (T4N0–2M0, w tym rak zapalny lub każde TN2M0). U części chorych w stopniu T3N0–1M0 można zastosować pierwotne leczenie chirurgiczne, jednak u większości chorych w tej grupie, a także chorych na raka pierwotnie nieoperacyjnego w stopniu IIIA i w stopniu IIIB oraz w stopniu IIIC **pierwszym etapem jest indukcyjne (neoadjuwantowe) leczenie systemowe (Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.)**, które może obejmować chemioterapię lub hormonoterapię (PUO 2014).

W ramach chemioterapii stosowanej w leczeniu indukcyjnym (neoadjuwantowym) wykorzystuje się schematy używane w pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym (Tabela 15), przy czym zaleca się wykorzystanie schematów wielolekowych z udziałem antracyklin i taksanów. U chorych na raka potrójnie ujemnego można rozważyć w ramach wstępnego leczenia schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny, a u chorych na raka HER2-dodatniego skojarzenie chemioterapii systemowej z trastuzumabem. Jak wykazano postępowanie takie zwiększa odsetek odpowiedzi (w tym całkowitych remisji patologicznych) i wydłuża czas przeżycia bez nawrotu choroby. Trastuzumab można stosować w 2 schematach — co 3 tygodnie (dawka nasycająca 8 mg/kg, a następnie dawkę 6 mg/kg) lub co tydzień (dawka nasycająca 4 mg/kg, a następnie 2 mg/kg). W obu przypadkach leczenie trwa rok lub do momentu wystąpienia nawrotu choroby. W przypadku stosowania schematów zawierających antracykliny leczenie trastuzumabem można rozpocząć dopiero po zakończeniu ich podawania. Zaleca się natomiast łączenie trastuzumabu z taksanami (np. schemat 4 × AC → paklitaksel + trastuzumab lub docetaksel + trastuzumab, 3 × FEC → 3 × docetaksel + trastuzumab; docetaksel + karboplatyna + trastuzumab), ponieważ ich podawanie równoczesne jest skuteczniejsze niż sekwencyjne podawanie chemioterapii i trastuzumabu. Nie ma również medycznych przeciwwskazań do kojarzenia trastuzumabu z pooperacyjną radioterapią (PUO 2014).

Ponadto, jak wskazano w wytycznych nie należy dzielić chemioterapii indukcyjnej na okres przed i po zabiegu operacyjnym, a całe leczenie, niezależnie od stopnia regresji guza, należy przeprowadzić w okresie przedoperacyjnym (PUO 2014).

Tabela 15. Schematy chemioterapii wykorzystane w leczeniu indukcyjnym i uzupełniającym raka piersi (PUO 2014).

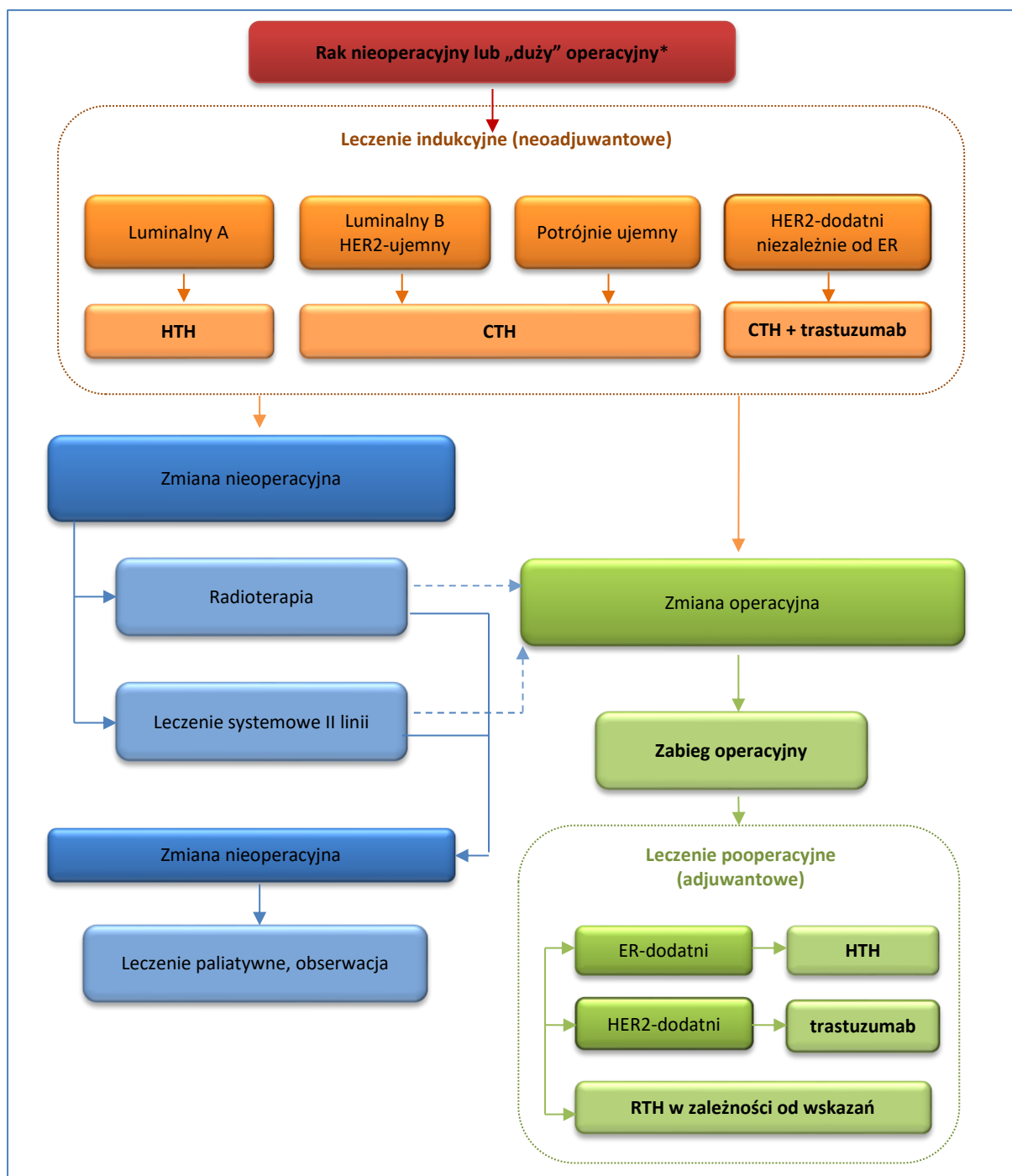
Nazwa schematu	Schemat leczenia, dawkowanie
AC	<ul style="list-style-type: none"> doksorubicyna: 60 mg/m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid: 600 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli, rytm: 4 cykle, co 21 dni
FAC	<ul style="list-style-type: none"> fluorouracyl: 500 mg/m² p.o. dzień 1. doksorubicyna: 50 mg/m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid: 500 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli, rytm: 6 cykli, co 21 dni
FEC	<ul style="list-style-type: none"> fluorouracyl: 500 mg/m² i.v. dzień 1. epirubicyna: 75 mg/m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid: 500 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli, rytm: 6 cykli, co 21 dni
FEC 100	<ul style="list-style-type: none"> fluorouracyl: 500 mg/m² i.v. dzień 1. epirubicyna: 100 mg/m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid: 500 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli, rytm: 6 cykli, co 21 dni
A → CMF	<ul style="list-style-type: none"> doksorubicyna: 60 mg/m² i.v. dzień 1. × 4 co 21 dni, a następnie: schemat CMF × 4
AC → P	<ul style="list-style-type: none"> doksorubicyna: 60 mg/m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid: 600 mg/m² i.v. dzień 1.

Nazwa schematu	Schemat leczenia, dawkowanie
	Liczba cykli, rytm: 4 cykle, co 21 dni, a następnie:
AT	<ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel: 80 mg/m² co tydzień przez 12 tygodni • doksorubicyna: 50 mg/m² i.v. dzień 1. • docetaksel: 75 mg/m² i.v. dzień 1.
	Liczba cykli, rytm: 6 cykli, co 21 dni
AC ¹ → T	<ul style="list-style-type: none"> • doksorubicyna: 60 mg/m² i.v. dzień 1. • cyklofosfamid: 600 mg/m² i.v. dzień 1.
	Liczba cykli, rytm: 4 cykle, co 21 dni, a następnie:
TAC	<ul style="list-style-type: none"> • docetaksel: 100 mg/m² i.v. dzień 1. × 4 • docetaksel: 75 mg/m² i.v. dzień 1. • doksorubicyna: 50 mg/m² i.v. dzień 1. • cyklofosfamid: 500 mg/m² i.v. dzień 1.
	Liczba cykli, rytm: 6 cykli, co 21 dni (we wszystkich cyklach wspomaganie GCSF)
TC	<ul style="list-style-type: none"> • docetaksel: 75 mg/m² i.v. dzień 1. • cyklofosfamid: 600 mg/m² i.v. dzień 1.
	Liczba cykli, rytm: 4 cykle, co 21 dni
FEC → T	<ul style="list-style-type: none"> • fluorouracyl: 500 mg/m² i.v. dzień 1. • epirubicyna: 100 mg/m² i.v. dzień 1. • cyklofosfamid: 500 mg/m² i.v. dzień 1.
	Liczba cykli, rytm: 3 cykle, co 21 dni, a następnie:
CMF	<ul style="list-style-type: none"> • docetaksel: 100 mg/m² i.v. dzień 1. × 3, rytm co 21 dni • cyklofosfamid: 100 mg/m² p.o. dzień 1.-14. • metotreksat: 40 mg/m² i.v. dzień 1. i 8. • fluorouracyl: 600 mg/m² i.v. dzień 1 i 8.
	Liczba cykli, rytm: 6 cykli, co 28 dni
CD / TCH	<ul style="list-style-type: none"> • docetaksel: 75 mg/m² i.v. dzień 1. • karboplatyna AUC6 dzień 1.
	Schemat stosowany u chorych z dodatnim stanem HER2 i przeciwskazaniem do antracyklin (możliwość stosowania równocześnie z trastuzumabem - TCH)

1 schemat AC można także stosować w wersji intensywnej (*dose-dense*) — cykle co 14 dni z czynnikami pobudzającymi kolonizację komórek szpiku,
GCSF czynniki pobudzające kolonizację granulocytów.

W dalszej kolejności, w zależności od odpowiedzi na indukcyjne leczenie systemowe stosuje się radioterapię lub postępowanie chirurgiczne. Postępowanie to u większości chorych obejmuje amputację piersi, a w przypadku pacjentek, u których doszło do zmniejszenia rozmiarów guza pod wpływem leczenia indukcyjnego - zabieg oszczędzający. W przypadku chorych, u których nie uzyskano remisji nowotworu pozwalającej na przeprowadzenie leczenia operacyjnego, można zastosować radioterapię, która w części przypadków umożliwia wykonanie późniejszej amputacji (PUO 2014).

Schemat 1. Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (na podstawie PUO 2014).



* niekwalifikujący się do BCT;
Skróty: HTH – hormonoterapia, CTH – chemioterapia, RTH - radioterapia.

Wskazania do pooperacyjnego leczenia systemowego należy określić na podstawie oceny czynników wymienionych w odniesieniu do chorych we wcześniejszych stadiach (w tym zwłaszcza ekspresji ER/PgR i HER2) oraz dodatkowo oceny odpowiedzi na systemowe leczenie indukcyjne (odpowieź kliniczna i patologiczna). Jeśli w leczeniu indukcyjnym podano 6–8 cykli chemioterapii (zalecane postępowanie), nie ma wskazań do podawania kolejnych cykli po zabiegu operacyjnym. Zastosowanie

uzupełniającej chemioterapii jest wskazane u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi pod wpływem indukcyjnej (neoadjuwantowej) hormonoterapii. U chorych z ekspresją ER/PgR należy zastosować uzupełniającą hormonoterapię według ogólnie przyjętych zasad, a u osób z nadmierną ekspresją HER2 wskazane jest zastosowanie trastuzumabu przez 12 miesięcy. Ponadto u chorych w stopniu III poddanych leczeniu operacyjnemu należy zawsze zastosować uzupełniającą radioterapię z objęciem ściany klatki piersiowej i okolicy nadobojczykowej. Decyzja o uwzględnieniu węzłów chłonnych okolicy pachowej jako obszaru selektywnego napromieniania uzależniona jest od ryzyka nawrotu (określanego indywidualnie na podstawie zaawansowania wyjściowego oraz wyniku badania).

1.2.9.2.2. Wytyczne zagraniczne

Według kanadyjskich wytycznych **Alberta Health Services** kandydatami do leczenia neoadjuwantowego są chorzy na nieoperacyjnego lub lokalnie zaawansowanego raka piersi bez przerzutów odległych, włącznie z chorymi na zapalnego raka piersi (stopień IIIB) oraz chorzy na operacyjnego lub wczesnego raka piersi, jeśli zmniejszenie guza jest konieczne w celu przeprowadzenia zabiegu oszczędzającego pierś. Eksperti zwracają uwagę, iż obecnie poza badaniami klinicznymi stosownie neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie nie stanowi rutynowej praktyki, a sytuacją pożądaną jest przeprowadzenie całości schematu chemioterapii neoadjuwantowej przed zabiegiem operacyjnym. Zaleca się, aby u chorych na HER2-dodatniego raka piersi stosować chemioterapię opartą na trastuzumabie. W kontekście neoadjuwantowych terapii biologicznych lub leczenia celowanego wytyczne wskazują, iż chorzy na raka piersi HER2-dodatniego powinni otrzymywać leczenie anty-HER2, które można rozszerzyć także na leczenie w okresie pooperacyjnym (lub adjuwantowe) o standardowym czasie trwania. Ponadto, jak wykazano, stosowanie podwójnej blokady receptora HER2 wiąże się z większą częstością uzyskiwania odpowiedzi na leczenie oraz wyższą częstością całkowitej odpowiedzi patologicznej (z ang. *pathologic complete response*, pCR) w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie jednego leku anty-HER2. W opinii ekspertów **stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią może pozwolić pokonać potencjalną oporność na trastuzumab wynikającą z tworzenia heterodimerów HER2/3. Jednocześnie zwrócono uwagę na podobny profil bezpieczeństwa takiej terapii (AHS 2014).**

Eksperti niemieckiej **Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V.** zauważają, że wskazaniem do rozpoczęcia neoadjuwantowej chemioterapii systemowej jest rozpoznanie:

- zapalnego raka piersi (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO ++),

- nieoperacyjnego raka piersi (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1cA, rekomendacja w skali AGO ++),
- rozległego operacyjnego raka piersi pierwotnie wymagającego mastektomii i chemioterapii neoadjuwantowej w celu leczenia oszczędzającego piersi (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bB, rekomendacja w skali AGO +),
- jeśli wskazana jest zbliżona terapia adjuwantowa (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bA, rekomendacja w skali AGO +) (AGO 2016).

W odniesieniu do schematów stosowanych w neoadjuwantowej chemioterapii systemowej eksperci zalecają:

- stosowanie standardowych protokołów wdrażanych w leczeniu adjuwantowym o czasie trwania przynajmniej 18 tygodni (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1aA, rekomendacja w skali AGO ++),
- AC lub EC → D q3w lub P q1w (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bA, rekomendacja w skali AGO ++),
- DAC (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO ++),
- taksany, a następnie antracykliny (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1aA, rekomendacja w skali AGO +),
- schematy w wersji intensywnej (*dose-dense*) (np. E-P-CMF, E-P-C) (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bB, rekomendacja w skali AGO +; zaleca się udział w badaniach klinicznych),
- pochodne platyny w przypadku raka potrójnie ujemnego, niezależnie od statusu genu BRCA (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO +),
- stosowanie nab-paklitakselu raz w tygodniu zamiast paklitakselu raz w tygodniu (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bB, rekomendacja w skali AGO +/-),
- stosowanie nab-paklitakselu raz w tygodniu zamiast paklitakselu raz w tygodniu w przypadku raka potrójnie ujemnego (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO +) (AGO 2016).

Chorym na HER2-dodatniego raka piersi w leczeniu neoadjuwantowym zaleca się podawanie:

- trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bA, rekomendacja w skali AGO ++),
- lapatynibu w skojarzeniu z chemioterapią (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1aB, rekomendacja w skali AGO -),

- lapatynibu i trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1aB, rekomendacja w skali AGO +/-),
- **pertuzumabu i trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią** (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO +),
- dwóch leków anti-HER2 bez skojarzenia z chemioterapią (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO +/-) (AGO 2016).

Możliwe jest również stosowanie terapii podtrzymującej pertuzumabem przez 1 rok po leczeniu neoadjuwantowym u chorych z HER2 dodatnim rakiem piersi (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 3, rekomendacja w skali AGO -). (AGO 2016).

W innych, wydanych w 2012 wytycznych niemieckich **Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V** wskazują, iż postępowanie neoadjuwantowe (pierwotne, przedoperacyjne) jest terapią standardową stosowaną u pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub zapalnego raka piersi, jako część terapii multimodalnej (typ rekomendacji GCP). Jeśli wskazane jest zastosowanie chemioterapii może być ona wdrożona jako postępowanie neoadjuwantowe lub adjuwantowe, gdyż metody te są porównywalne w kategorii przeżycia całkowitego (z ang. *overall survival*, OS), a zastosowanie terapii neoadjuwantowej prowadzi do możliwości przeprowadzenia operacji oszczędzającej pierś (typ rekomendacji 0, poziom dowodu 1a). Jeśli rozważane jest zastosowanie skojarzonej chemioterapii neoadjuwantowej należy zastosować antracykliny i taksany (a u chorych na raka HER2-dodatniego trastuzumab). Terapia ta powinna trwać 6-8 cykli (typ rekomendacji GCP). U pacjentek z nasilonymi objawami (średnica guza ≥ 1 cm) terapia (neo)adjuwantowa trastuzumabem powinna trwać powyżej 1. roku (typ rekomendacji A, poziom dowodu 1b) (S3-Leitlinie 2012).

W publikacji **Belgian Health Care Knowledge Centre** z 2013 roku wskazano, że neoadjuwantową terapię systemową można zastosować u wszystkich pacjentek z guzem operacyjnym, jednoogniskowym, niekwalifikujących się do operacji oszczędzającej pierś ze względu na zbyt duży rozmiar guza (poziom dowodów 1A) (KCE 2013).

Zgodnie z wytycznymi **European Society of Medical Oncology** dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi, w przypadku chorych na miejscowo zaawansowane i duże „operacyjne” raki piersi, zwłaszcza jeśli mastektomia jest konieczna ze względu na rozmiar guza, zastosowanie pierwotnego leczenia systemowego (przed leczeniem miejscowym) może zmniejszać rozległość wycięcia (poziom dowodów I, A), podczas gdy w przypadku chorych na nowotwór operacyjny moment zastosowania leczenia (przed- vs pooperacyjnie) nie ma wpływu na długoterminowe wyniki leczenia (poziom dowodów II, C). Eksperti zwracają uwagę, iż wszystkie możliwości terapeutyczne (chemioterapia, hormonoterapia,

leczenie celowane) stosowane w leczeniu adjuwantowym mogą być zastosowane również w leczeniu przedoperacyjnym. Jeśli zastosowana będzie chemioterapia zaleca się, aby całe planowane leczenie było podane bez niepotrzebnych przerw np. bez podziału na okres przed- i pooperacyjny, niezależnie od odpowiedzi guza (poziom dowodu V, B). Postępowanie takie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania pCR, które jest udokumentowanym predyktorem korzystnego rokowania. Z tego samego powodu u chorych na raka piersi HER2-dodatniego podawanie trastuzumabu powinno być rozpoczynane już w postępowaniu neoadjuwantowym, w skojarzeniu z taksanami, jako częścią chemioterapii. Ponadto eksperci zauważają korzyści płynące z podwójnej blokady HER2 (zwiększenie odsetka pCR). Jednak postępowanie takie nie jest rekomendowane w rutynowej praktyce. Nie zaleca się stosowanie lapatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem. W przypadku **skojarzenia pertuzumabu z trastuzumabem** konieczne jest zakończenie badania *Aphinity* w celu uzyskania danych na temat skutków długoterminowych takiej terapii, jednak jest to **akceptowalne postępowanie w określonych przypadkach** (*selected higher risk cases*) (*ESMO 2015*).

Wytyczne ESMO dotyczące zaawansowanego raka piersi (ABC, ang. *advanced breast cancer*), które zawierają rekomendacje dla miejscowo zaawansowanego raka piersi (LABC, ang. *local advanced breast cancer*) zalecają w przypadku LABC rozpoczęcie terapii od leczenia systemowego. Eksperci zauważają, że efektywna terapia neoadjuwantowa w wielu przypadkach pozwala na osiągnięcie operacyjności. Leczenie operacyjne składa się z mastektomii z wycięciem węzłów pachowych, a u niektórych z nich zabiegu oszczędzającego piersi (poziom dowodów IIB). W grupie chorych z ABC HER2 dodatnim zaleca się stosowanie terapii celowanej anty-HER2 jako pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z taksanami), o ile nie ma przeciwwskazań do jego stosowania, gdyż postępowanie takie zwiększa częstość osiągnięcia pCR. **Standardem postępowania w tej grupie chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni terapią anty-HER2 powinno być skojarzenie chemioterapii z trastuzumabem oraz pertuzumabem** (zalecenie IA), ze względu na wyższość takiego schematu w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*). Eksperci nie precyzują zaleceń dla LABC, rekomendacja dotyczy ogólnie rozumianego zaawansowanego raka piersi (ABC) (*ESMO 2017*).

Zalecenia odnośnie terapii chorych na miejscowo zaawansowanego, zapalnego raka piersi są zbliżone, a leczeniem pierwszego wyboru jest terapia systemowa (poziom dowodu IB). W przypadku IBC zaleca się mastektomię z limfadenektomią bez względu na odpowiedź na terapię systemową (*ESMO 2017*).

Wytyczne kliniczne *European Society of Breast Cancer Specialists*, wydane wspólnie z *Society of Geriatric Oncology*, a dotyczące postępowania u chorych na raka piersi w podeszłym wieku wskazują, że w przypadku pacjentów z rozpoznaniem lokalnie zaawansowanego lub rozległego guza może być

zastosowane przedoperacyjne leczenie systemowe. U chorych na HER2-dodatniego raka piersi preferowane jest zastosowanie neoadjuwantowej **chemioterapii w skojarzeniu z leczeniem anty-HER2** (*EUSOMA-SIOG 2012*).

W wytycznych dotyczących postępowania w przypadku pacjentek młodych (poniżej < 40 r.ż.) z rozpoznaniem raka piersi eksperci **European Society of Breast Cancer Specialists** przytaczają wyniki badań, zgodnie z którymi młodszy wiek jest związany z większymi korzyściami uzyskanymi dzięki przedoperacyjnemu podawaniu chemioterapii opartej na antancyklinach-taksanach (poziom dowodów III). W opinii ekspertów nie ma jednak dowodów naukowych, które pozwalałyby na wydanie rekomendacji dla określonego schematu chemioterapii. Z tego względu, jak w pozostałych przypadkach chorych z rozpoznaniem stadium I-III raka piersi w leczeniu (neo)adjuwantowym preferowane są standardowe schematy oparte na antancyklinach w lub bez skojarzenia z taksanem (poziom dowodów IA). W pewnych okolicznościach zastosowane mogą być również sekwencyjne schematy oparte na antracyklinach, a następnie odpowiednie dawki CMF (doustnie lub dożylnie w 1 i 8 dniu) lub skojarzenie taksanów i cyklofosfamidu (*EUSOMA 2012*).

W wydanej w 2016 r. w ramach *2nd International Consensus Conference for Breast Cancer in Young Women* organizowanej przez **European School of Oncology** i **European Society of Breast Cancer Specialists** aktualizacji wytycznych dotyczących postępowania w przypadku pacjentek młodych (poniżej < 40 r.ż.) z rozpoznaniem raka piersi ponownie uznano, iż brak jest wystarczających dowodów naukowych pozwalających na wskazanie adekwatnych schematów stosowanych w terapii (neo)adjuwantowej raka piersi u pacjentek w młodym wieku. Schematy sekwencyjne wykazują przynajmniej podobną lub wyższą skuteczność w porównaniu do terapii skojarzonych i mogą być lepiej tolerowane, chociaż zależność ta nie była oceniana w populacji chorych młodszych. Sekwencyjne schematy oparte na antracyklinach, a następnie odpowiednie dawki CMF lub skojarzenie taksanów i cyklofosfamidu mogą stanowić cenną alternatywę. Podobnie jak w przypadku chorych starszych terapia powinna obejmować 4 do 8 cykli (*ESO-EUFSOMA 2016*).

W wydanych w 2016 r. wytycznych **Japanese Breast Cancer Society** dotyczących terapii systemowej raka piersi zalecono stosowanie przedoperacyjnej:

- hormonoterapii u chorych po menopauzie, z rozpoznaniem operacyjnego, hormonododatniego, HER2-ujemnego raka piersi, w celu umożliwienia przeprowadzenia zabiegu oszczędzającego pierś (poziom rekomendacji C1),
- chemioterapii u pacjentek z rozpoznaniem operacyjnego, inwazyjnego raka piersi, u których przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego pierś jest utrudnione ze względu na rozmiar guza,

ale które mimo to pragną zachować pierś, w celu umożliwienia przeprowadzenia zabiegu oszczędzającego pierś (poziom rekomendacji B),

- skojarzenia trastuzumabu i chemioterapii u chorych na HER2-dodatniego pierwotnego raka piersi, w celu umożliwienia przeprowadzenia zabiegu oszczędzającego pierś (poziom rekomendacji A) (*JBCS 2016*).

Zgodnie z brytyjskimi wytycznymi **National Institute for Health and Clinical Excellence** przedoperacyjne leczenie systemowe może być proponowane chorym na wczesnego, inwazyjnego raka piersi, w przypadku których rozważane jest przeprowadzenie operacji oszczędzającej pierś, jeżeli wyjściowo nie jest to wskazane. Należy przedyskutować z chorą zwiększenie ryzyka wznowy miejscowej w przypadku wyboru zabiegu oszczędzającego z radioterapią zamiast mastektomii po leczeniu systemowym. W przypadku chorych na raka miejscowo zaawansowanego lub zapalnego rekomenduje się przeprowadzenie mastektomii (w wyjątkowych przypadkach – operacji oszczędzającej pierś) i następnie radioterapii, u chorych, u których uprzednio przeprowadzono chemioterapię (*NICE 2009*).

Autorzy wytycznych **National Comprehensive Cancer Network** przytaczają wyniki badań RCT, w których wykazano, że efekty długoterminowe schematów stosowanych w leczeniu przed- i pooperacyjnym są podobne. Leczenie przedoperacyjne zarezerwowane jest dla chorych na nieoperacyjne raki piersi, u których możliwe jest osiągnięcie operacyjności; może także przynieść korzyść chory rozpoznaniem nowotworu operacyjnego. Co istotne, leczenie to zwiększa możliwość przeprowadzenia zabiegów oszczędzających pierś oraz stwarza możliwość osiągnięcia odpowiedzi klinicznej i patologicznej na leczenie systemowe u indywidualnych pacjentów. Ogółem, schematy chemioterapii stosowane w leczeniu adjuwantowym mogą być również zastosowane w postępowaniu neoadjuwantowym. U pacjentów z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi schematami preferowanymi w postępowaniu przedoperacyjnym/ adjuwantowym są (typ rekomendacji 2A):

- **AC (doksorubicyna/cyklofosfamid) → T (paklitaksel) + trastuzumab ± pertuzumab** (w różnych schematach, przy czym nie zaleca się jednoczesnego ich stosowania z antracyklinami),
- TCH (docetaksel/karboblatyna/trastuzumab) ± pertuzumab.

Możliwe jest również zastosowanie schematów (typ rekomendacji 2A):

- **AC → docetaksel + trastuzumab ± pertuzumab** (przy czym nie zaleca się jednoczesnego ich stosowania z antracyklinami),
- docetaksel + cyklofosfamid + trastuzumab,
- FEC (fluorouracyl/epirubicyna/cyklofosfamid) → docetaksel + trastuzumab ± pertuzumab (przy czym nie zaleca się jednoczesnego ich stosowania z antracyklinami),

- FEC (fluorouracyl/epirubicyna/cyklofosfamid) → paklitaksel + trastuzumab ± pertuzumab (przy czym nie zaleca się jednoczesnego ich stosowania z antracyklinami),
- paklitaksel + trastuzumab (u pacjentów z rozpoznaniem stadium I HER2-dodatniego raka piersi o niskim ryzyku, zwłaszcza tych, którzy ze względu na przeciwwskazania nie mogą otrzymywać innych schematów adjuwantowych),
- **pertuzumab + trastuzumab + docetaksel** → FEC (fluorouracyl/epirubicyna/cyklofosfamid) (przy czym nie zaleca się jednoczesnego stosowania trastuzumabu i pertuzumabu z antracyklinami),
- **pertuzumab + trastuzumab + paklitaksel** → FEC (fluorouracyl/epirubicyna/cyklofosfamid) (przy czym nie zaleca się jednoczesnego stosowania trastuzumabu i pertuzumabu z antracyklinami) (*NCCN 2.2016*).

Ponadto eksperci wskazują, że pacjenci z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi powinni być leczeni systemową terapią neoadjuwantową z uwzględnieniem trastuzumabu przez przynajmniej 8 tygodni. Z kolei schematy zawierające pertuzumab mogą być stosowane w leczeniu przedoperacyjnym u chorych z rozpoznaniem $\geq T2$ lub $\geq N1$ wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Rekomenduje się, aby całe leczenie neoadjuwantowe zostało podane przed zabiegiem chirurgicznym, a chorzy którzy doświadczą progresji choroby w czasie terapii niezwłocznie zostali poddani zabiegowi chirurgicznemu (*NCCN 2.2016*).

Co więcej eksperci wskazują na związek pCR uzyskanego w terapii neoadjuwantowej z długoterminowymi efektami leczenia (DFS oraz OS). Korelacja ta jest bardzo wyraźna w przypadku potrójnie ujemnego raka piersi, nieco mniej w grupie chorych z rakiem HER2 dodatnim, zaś najmniej dla chorych ER+ (*NCCN 2.2016*).

Zgodnie z zaleceniami **Scottish Intercollegiate Guidelines Network** neoadjuwantowa terapia systemowa może być rozważona u wszystkich chorych na raka piersi:

- nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego lub zapalnego), ale ograniczonego do piersi/lokoregionalnych węzłów chłonnych lub
- u których mastektomia jest jedyną opcją leczenia chirurgicznego, a leczenie neoadjuwantowe mogłoby umożliwić przeprowadzenie operacji oszczędzającej pierś (rekomen-dacja oparta na dowodach klasy 1⁺⁺).

U wszystkich pacjentek leczonych neoadjuwantowo należy rozważyć zastosowanie skojarzenia chemioterapii opartych o taksany i antracykliny (rekomen-dacja oparta na dowodach klasy 1⁺, 1⁺⁺, 2⁻). Pacjenci z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi, leczeni chemioterapią neoadjuwantową, powinni otrzymywać trastuzumab jako leczenie adjuwantowe lub w skojarzeniu z chemioterapią neoad-

juwantową nieopartą na antracyklinach. U pacjentek leczonych antracyklinami i/lub trastuzumabem należy monitorować czynność serca, a ponadto trastuzumab należy stosować ostrożnie u chorych z istotnymi klinicznie, współistniejącymi chorobami serca, po rozważeniu stosunku możliwych korzyści do ryzyka (rekomenacja oparta na dowodach klasy 1⁺, 1⁺⁺) (SIGN 2013).

Eksperti *Spanish Society of Medical Oncology* zauważają, że leczenie systemowe pierwotne/neoadjuwantowe (chemioterapia lub hormonoterapia) jest wskazane u chorych na miejscowo zaawansowanego, rozległego raka piersi (typ rekomendacji I, poziom dowodów A), gdyż pozwala na zmniejszenie rozległości zabiegu operacyjnego. Wszystkie schematy (chemioterapii, hormonoterapii i leczenia celowanego), które mogą być stosowane w postępowaniu adjuwantowym mogą być zastosowane również w leczeniu przedoperacyjnym. Jeśli stosowana jest chemioterapia powinna ona być podana w całości przed zabiegiem operacyjnym, bez przerw, tak by zwiększyć prawdopodobieństwo osiągnięcia pCR. Rekomendowane jest sekwencyjne podawania antracyklin i taksanów (6-8 cykli) (typ rekomendacji II, poziom dowodów B). W leczeniu pacjentów z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi z zajęciem węzłów chłonnych lub rozmiarem guza ≥ 2 cm zaleca się, aby w ramach postępowania neoadjuwantowego stosować skojarzenie trastuzumabu i chemioterapii (opartej na taksanach i antracyklinach). Jak zauważają eksperci, podwójna blokada receptora HER2 z towarzyszącą chemioterapią (trastuzumab + lapatynib, **trastuzumab + pertuzumab**) wiąże się z wyższym odsetkiem chorych uzyskujących pCR, jednak nie poprawia wyników długoterminowych w porównaniu z zastosowaniem trastuzumabu i chemioterapii, jak wykazano w próbie *NEOSPHERE* (typ rekomendacji II, poziom dowodów B). Eksperti nie rekomendują zastosowania połączenia lapatynibu i trastuzumabu, zarówno w terapii adjuwantowej jak i neoadjuwantowej, ponieważ terapia ta nie poprawia wyników długoterminowych (typ rekomendacji I, poziom dowodów A). Eksperti uważają, że aby móc rekomendować terapię skojarzoną trastuzumab + pertuzumabu potrzeba badań klinicznych potwierdzających wpływ takiego schematu leczenia na wyniki długoterminowe (*SEOM 2015*).

Zgodnie z konsensusem ekspertów zgromadzonych w 2015 r. na *St. Gallen Consensus Conference* chorym na HER2-dodatniego raka piersi w stadium II jako leczenie neoadjuwantowe należy zaproponować taksany, trastuzumab i pertuzumab (23,1% głosów) i antracykliny → taksany + akceptowalne leczenie anty-HER2 (56,4%) (*St. Gallen 2015*). Z kolei w pytaniu dotyczącym stosowania taksanów, trastuzumabu i pertuzumabu, jako schematów akceptowalnych w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi w stadium II 73,1% delegatów wyraziło swoją akceptację, 39,3% wskazało na pochodne platyny, **taksany i trastuzumab ± pertuzumab** (*St. Gallen 2015, St. Gallen 2015a*). Spośród schematów niezawierających taksanów 2,9% głosów oddano na schematy zawiera-

jące platynę, trastuzumab ± pertuzumab, a większość delegatów (97,2%) przychyliła się do stosowania antracyklin → taksany + leczenia anty-HER2 (*St. Gallen 2015*).

1.2.9.2.3. Podsumowanie

W świetle odnalezionych zagranicznych, międzynarodowych i polskich zaleceń klinicznych prowadzenie systemowego leczenia przedoperacyjnego zaleca się u:

- u pacjentek z dużymi guzami operacyjnymi (w celu umożliwienia przeprowadzenia operacji oszczędzającej pierś) oraz
- u pacjentek z rozpoznaniem raka w stadium miejscowo zaawansowanym, w tym – zapalnego.

W większości analizowanych wytycznych towarzystw naukowych zarekomendowano dodanie trastuzumabu (leczenia anty-HER2) do przedoperacyjnej chemioterapii u chorych na HER2-dodatniego raka piersi kwalifikujących się do przedoperacyjnego leczenia systemowego (*AGO 2016, AHS 2014, ESMO 2015, ESMO 2017, EUSOMA-SIOG 2012, ESO-ESMO 2014, JBCS 2016, NCCN 2.2016, PUO 2014, SEOM 2015, SIGN 2013, S3-Leitlinie 2012*).

Dodatkowo w części nowszych wytycznych zaleca się stosowanie podwójnego blokady receptora HER2 np. **za pomocą skojarzenia trastuzumab + pertuzumab** (*AGO 2016, ESMO 2017, NCCN 2.2016, St. Gallen 2015, St. Gallen 2015a*). W innych rekomendacjach również dostrzeżono korzyści płynące z dodania pertuzumabu do leczenia neoadjuwantowego (*AHS 2014, ESMO 2015, SEOM 2015*), zaznaczając, że brak jest wystarczających danych aby wydać ostateczne zalecenia dotyczące rutynowego stosowania tej terapii. Należy jednak zauważyć, że wnioski te sformułowano przed publikacją wyników 5-letniej obserwacji badania *NeoSphere* w 2016 roku.

Odnalezione wytyczne podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 16. Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia neoadjuwantowego chorych na HER2-dodatniego raka piersi.

Państwo/ region	Organizacja (źródło)	Kryterium rozpoczynania terapii neoadjuwantowej	Rekomendowane postępowanie w przypadku chorych na HER2-dodatniego raka piersi
wytyczne europejskie	<i>European Society of Medical Oncology (ESMO 2015)</i>	<ul style="list-style-type: none"> u chorych na miejscowo zaawansowane i duże „operacyjne” raki piersi, zwłaszcza jeśli mastektomia jest konieczna ze względu na rozmiar guza, zastosowanie pierwotnego leczenia systemowego (przed leczeniem neoadjuwantowym) może zmniejszać rozległość zabiegu operacyjnego, 	<ul style="list-style-type: none"> podawanie trastuzumabu w skojarzeniu z taksanami, jako częścią chemioterapii, dodanie pertuzumabu do leczenia neoadjuwantowanego jest akceptowalne w określonych przypadkach
wytyczne europejskie	<i>European Society of Medical Oncology (ESMO 2017)</i>	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku LABC zaleca się rozpoczęcia leczenia od terapii systemowej 	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia w skojarzeniu z trastuzumabem oraz pertuzumabem
wytyczne europejskie	<i>European Society of Breast Cancer Specialists i Society of Geriatric Oncology (EUSOMA-SIOG 2012)</i>	<ul style="list-style-type: none"> u chorych na raka piersi w podeszłym wieku wskazują, w przypadku pacjentów z rozpoznaniem lokalnie zaawansowanego lub rozległego guza, 	<ul style="list-style-type: none"> zastosowanie neoadjuwantowej chemioterapii w skojarzeniu z leczeniem anty-HER2,
wytyczne europejskie	<i>European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA 2012)</i>	<ul style="list-style-type: none"> u chorych w młodszym wieku (< 40 r.ż.) z rozpoznaniem stadium I-III raka piersi, 	b.d.
wytyczne europejskie	<i>European Society of Medical Oncology i European Society of Breast Cancer Specialists (ESO-ESMO 2014)</i>	<ul style="list-style-type: none"> u chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego, niezapalnego raka piersi, u chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego, zapalnego raka piersi, 	<ul style="list-style-type: none"> jednoczesne stosowanie taksanów i terapii anty-HER2, dodanie do schematów leczenia antracyklin, które powinny być podawane sekwencyjnie z terapią anty-HER2,
wytyczne europejskie	<i>St. Gallen Consensus Conference (St. Gallen 2015, St. Gallen 2015a)</i>	<ul style="list-style-type: none"> rak piersi w stadium II, 	<ul style="list-style-type: none"> jako leczenie neoadjuwantowe należy zaproponować antracykliny → taksany + leczenie anty-HER2 (preferowane trastuzumab + pertuzumab),
Polska	Polska Unia Onkologii (PUO 2014)	<ul style="list-style-type: none"> u chorych z rozpoznaniem dużych „operacyjnych” raków piersi, u większości chorych na raka piersi w stadium miejscowo-zaawansowanym w stopniu T3N0–1M0 (pierwotnie operacyjnym) oraz chorych na raka piersi w stadium miejscowo-zaawansowanym pierwotnie nieoperacyjnym w stopniu IIIA i IIIB, 	<ul style="list-style-type: none"> u chorych z rozpoznaniem dużych „operacyjnych” raków piersi HER2-dodatnich zaleca się skojarzenie przedoperacyjnej chemioterapii z trastuzumabem, u większości chorych na raka piersi w stadium miejscowo-zaawansowanym w stopniu T3N0–1M0 (pierwotnie operacyjnym) oraz chorych na raka piersi w stadium miejscowo-zaawansowanym pierwotnie nieoperacyjnym w stopniu IIIA i IIIB powinna zostać zastosowana CTH indukcyjna (neoadjuwantowa),

Państwo/ region	Organizacja (źródło)	Kryterium rozpoczynania terapii neoadjuwantowej	Rekomendowane postępowanie w przypadku chorych na HER2-dodatniego raka piersi
Belgia	<i>Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE 2013)</i>	<ul style="list-style-type: none"> neoadjuwantową terapię systemową można zastosować u wszystkich pacjentek z guzem operacyjnym, jednoogniskowym, niekwalifikujących się do operacji oszczędzającej pierś ze względu na zbyt duży rozmiar guza, 	b.d.
Hiszpania	<i>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM 2015)</i>	<ul style="list-style-type: none"> u chorych na miejscowo zaawansowanego, rozległego raka piersi, 	<ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi z zajęciem węzłów chłonnych lub rozmiarem guza ≥ 2 cm zaleca się, aby w ramach postępowania neoadjuwantowego stosować skojarzenie trastuzumabu i chemioterapii (opartej na taksanach i antracyklinach), nie zaleca się stosowania skojarzenia lapatynib i trastuzumab, <ul style="list-style-type: none"> trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią, lapatynib w skojarzeniu z chemioterapią,
Niemcy	<i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. (AGO 2016)</i>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie neoadjuwantowe można rozpocząć u chorych na zapalnego raka piersi, nieoperacyjnego raka piersi, rozległego operacyjnego raka piersi pierwotnie wymagającego mastektomii i chemioterapii neoadjuwantowej w celu leczenia oszczędzającego pierś lub jeśli wskazana jest zbliżona terapia adjuwantowa, 	<ul style="list-style-type: none"> lapatynib i trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią, pertuzumab i trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią, dwa leki anty-HER2 bez skojarzenia z chemioterapią,
Niemcy	<i>Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V (S3-Leitlinie 2012).</i>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie neoadjuwantowe jest terapią standardową stosowaną u pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub zapalnego raka piersi, 	<ul style="list-style-type: none"> skojarzona chemioterapia neoadjuwantowa z użyciem antracyklin i taksanów (a u chorych na raka HER2-dodatniego trastuzumab),
Szkocja	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2013)</i>	<ul style="list-style-type: none"> u chorych na nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego lub zapalnego), ale ograniczonego do piersi/lokoregionalnych węzłów chłonnych lub u chorych, u których mastektomia jest jedyną opcją leczenia chirurgicznego, a leczenie neoadjuwantowe mogłoby umożliwić przeprowadzenie operacji oszczędzającej pierś, 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi, leczeni chemioterapią neoadjuwantową, powinni otrzymywać trastuzumab jako leczenie adjuwantowe lub w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową nieopartą na antracyklinach, u pacjentek leczonych antracyklinami i/lub trastuzumabem należy monitorować czynność serca, trastuzumab należy stosować ostrożnie u chorych z istotnymi klinicznie, współistniejącymi chorobami serca, po rozważeniu stosunku możliwych korzyści do ryzyka,
Kanada	<i>Alberta Health Services (AHS 2014)</i>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie neoadjuwantowe można rozpocząć u chorych na nieoperacyjnego lub lokalnie zaawansowanego raka piersi bez przerzutów odległych, włącznie z chorymi na zapalnego raka piersi (stopień IIIB) oraz chorzy na operacyjnego lub wczesnego raka piersi, jeśli zmniejszenie guza jest konieczne w celu przeprowadzenia zabiegu oszczędzającego pierś, 	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia oparta na trastuzumabie, dopuszczalne stosowanie podwójnej blokady HER2 (pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem)

Państwo/ region	Organizacja (źródło)	Kryterium rozpoczynania terapii neoadjuwantowej	Rekomendowane postępowanie w przypadku chorych na HER2-dodatniego raka piersi
Japonia	<i>Japanese Breast Cancer Society (JBCS 2016)</i>	<ul style="list-style-type: none"> u chorych po menopauzie, z rozpoznaniem operacyjnego, hormonododatniego, HER2-ujemnego raka piersi, w celu umożliwienia przeprowadzenia zabiegu oszczędzającego pierś, u pacjentek z rozpoznaniem operacyjnego, inwazyjnego raka piersi, u których przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego pierś jest utrudnione ze względu na rozmiar guza, ale które mimo to pragną zachować pierś, w celu umożliwienia przeprowadzenia zabiegu oszczędzającego pierś, u chorych na HER2-dodatniego pierwotnego raka piersi, w celu umożliwienia przeprowadzenia zabiegu oszczędzającego pierś, 	<ul style="list-style-type: none"> skojarzenia trastuzumabu i chemioterapii,
Stany Zjednoczone	<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2.2016)</i>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z nieoperacyjnym rakiem piersi: <ul style="list-style-type: none"> rak zapalny masywne zajęcie węzłów chłonnych (TNM N2, N2) <ul style="list-style-type: none"> guza T4 chorzy z operacyjnym rakiem piersi: dużą wielkość guza względem rozmiaru gruczołu piersiowego w przypadku preferencji zabiegu oszczędzającego 	<ul style="list-style-type: none"> preferowane[#]: <ul style="list-style-type: none"> AC → T + trastuzumab ± pertuzumab* (w różnych schematach), <ul style="list-style-type: none"> TCH ± pertuzumab, <ul style="list-style-type: none"> inne: <ul style="list-style-type: none"> AC → docetaksel + trastuzumab ± pertuzumab*, docetaksel + cyklofosfamid + trastuzumab, FEC → docetaksel + trastuzumab ± pertuzumab*, FEC → paklitaksel + trastuzumab ± pertuzumab*, <ul style="list-style-type: none"> paklitaksel + trastuzumab[^], pertuzumab + trastuzumab* + docetaksel → FEC, pertuzumab + trastuzumab* + paklitaksel → FEC,

schematy zawierające pertuzumab mogą być stosowane w leczeniu przedoperacyjnym u chorych z rozpoznaniem $\geq T2$ lub $\geq N1$ wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi,

* nie zaleca się jednoczesnego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu z antracyklinami,

[^] u pacjentów z rozpoznaniem stadium I HER2-dodatniego raka piersi o niskim ryzyku, zwłaszcza tych, którzy ze względu na przeciwwskazania nie mogą otrzymywać innych schematów adjuwantowych,

AC doksorubicyna/cyklofosfamid,

FEC fluorouracyl/epirubicyna/cyklofosfamid,

TCH docetaksel/karboplatyna/trastuzumab,

T paklitaksel,

Data ostatniego wyszukiwania: 25 lutego 2017 r.

1.3. Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach proponowanego programu lekowego *Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10: C50)*. Wnioskowaną populację stanowią pacjentki chorujące na HER2-dodatniego raka piersi w III stadium zaawansowania (w tym raka zapalnego) lub z wyjściową średnicą guza powyżej 2 cm w przypadku zmian pierwotnie operacyjnych kwalifikowanych wstępnie do leczenia przedoperacyjnego. Do programu nie będą kwalifikowały się pacjentki z rozpoznaniem raka przedinwazyjnego, chore u których doszło do uogólnienia choroby (w IV stadium zaawansowania) lub z pierwotnym zaawansowaniem klinicznym guza ≤ 2 cm (*Rozdział 3.3. Wnioskowany program lekowy*).

Opisane wyżej wnioskowane wskazanie jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego *Perjeta*®. Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi pertuzumab wskazany jest 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 nawrotu (*ChPL Perjeta 2016*). Wysokie ryzyko nawrotu raka piersi u chorych we wczesnym stadium zaawansowania choroby w proponowanym programie lekowym zdefiniowano jako średnicę guza przekraczającą 2 cm. Zapis ten jest zgodny z czynnikami ryzyka określonymi w piśmiennictwie onkologicznym (*Bucholz 2015, Sarsenov 2016*). Taka definicja populacji jest także w pełni zgodna z kryteriami włączenia do badań rejestracyjnych produktu leczniczego *Perjeta*, tj. *NeoSphere* oraz *Tryphaena*.

Populacja wnioskowana do neoadjuwantowego leczenia pertuzumabem w całości spełnia aktualne kryteria kwalifikacji do refundacji trastuzumabu (w ramach leczenia przedoperacyjnego i/lub uzupełniającego) w obecnie funkcjonującym programie lekowym leczenia HER2-dodatniego raka piersi. Jednocześnie docelowa grupa chorych jest węższa od całej populacji chorych otrzymujących obecnie trastuzumab, gdyż obejmuje ona tylko pacjentki o najwyższym ryzyku nawrotu – w stadium III lub II od T2 (guz >2 cm). Wnioskowany program nie obejmuje zatem chorych na raka HER2-dodatniego z mniejszymi guzami (≤ 2 cm) – w stadiach IA (T1c), IB (T1c) i IIA (T0 N1 i T1 N1), IIIA (T0 N2, T1 N2) i IIIC (T1 N3), które wciąż będą kwalifikowane do leczenia trastuzumabem.

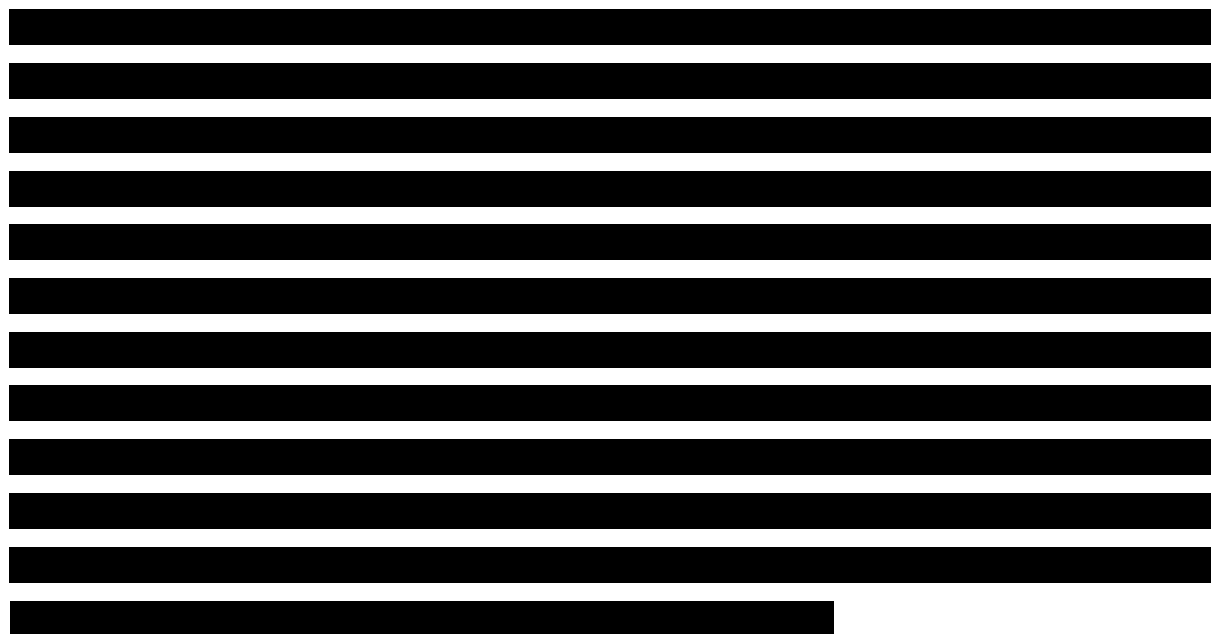
1.4. Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z proponowanym programem lekowym wnioskowaną populację stanowią pacjentki chorujące na HER2-dodatniego raka piersi w III stadium zaawansowania (w tym raka zapalnego) lub z wyjściową średnicą guza powyżej 2 cm w przypadku zmian pierwotnie operacyjnych, kwalifikowane wstępnie do leczenia przedoperacyjnego.

Liczbę nowych rozpoznań raka piersi w Polsce zaczerpnięto z publikacji „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski”, gdzie uwzględniono rozpoznania onkologiczne z zakresu nowotworów złośliwych. W tym opracowaniu, w celu określenia liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów onkologicznych w latach 2010-2012 wykorzystano dane Krajowego Rejestru Nowotworów (*KRN 2017*), które zostały uzupełnione o informacje sprawozdawcze Narodowego Funduszu Zdrowia (*NFZ 2017*). Należy podkreślić, że działanie to nie polegało na bezkrytycznym połączeniu ww. zbiorów, z bazy KRN wyłączeni zostali pacjenci, którzy mimo wpisu pierwszorazowego zostali, na podstawie udzielonych im świadczeń, zakwalifikowani jako pacjenci rozpoznani w latach wcześniejszych (tzn. *follow-up*). Natomiast z bazy NFZ wyłączeni zostali pacjenci, którzy byli sprawozdani z innym nowotworem niż w bazie KRN (nadrzędność bazy KRN nad bazą NFZ). Z tej grupy również zostali wyłączeni pacjenci, których ścieżka leczenia nie była adekwatna dla leczenia nowo zdiagnozowanego pacjenta z danym typem nowotworu. Informacje o ścieżce leczenia (obejmującej okres 365 dni od pierwszej daty pojawienia się w systemie) uwzględniały informacje o sprawozdanych procedurach wg ICD-9, sprawozdanych świadczeniach chemioterapii i radioterapii oraz informacje o zgonie pacjenta. Informacje uwzględnione w ścieżce leczenia posłużyły do oszacowania stadium zaawansowania nowotworu dla pacjentów, dla których nie było ono określone w bazie KRN (*MPZ 2015*). Zgodnie z tym dokumentem prognozowana liczba nowych przypadków nowotworów piersi w roku 2016 wyniosła 20 343. W następnym kroku oszacowania liczebności populacji nowozdiagnozowanych chorych na raka piersi obliczono roczny wzrost liczby nowych rozpoznań raka piersi, na podstawie prognozowanej liczby nowych przypadków nowotworów złośliwych w Polsce w 2016 i 2029 roku - wyniósł on 0,9% rocznie (*MPZ 2015*).

Prognozowana liczba nowych rozpoznań raka piersi w Polsce w 2017 roku wyniosła 20 533. Struktura zachorowań w podziale na stopień rozwoju nowotworu piersi została zaczerpnięta z publikacji przedstawiającej polskie dane dotyczące zachorowań na nowotwory złośliwe „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” w 2012 roku. Łączna liczba rozpoznań raka piersi w 2012 roku wynosiła 19 422, z czego w stopniu od I-III łącznie zdiagnozowano 16 583 chorych, co stanowi 85,4% wszystkich rozpoznań raka piersi w 2012 roku (*MPZ 2015*). W następnym etapie oszacowania epidemiologicznego uwzględniono odsetek chorych z potwierdzoną nadekspresją receptorowego białka HER2

lub amplifikacją genu HER2 (tzw. rak HER2-dodatni). W tym celu wykorzystano dane dotyczące odsetka chorych, u których oznaczany jest stan HER2 oraz odsetka chorych, u których test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego. Dane te zostały zidentyfikowane w publikacji *Barron 2009* oraz *Bilous 2012*. W badaniu *Barron 2009* ustalono, że u 88% chorych (n = 335) został wykonany test oceniający nadekspresję receptora HER2 (*Barron 2009*). Natomiast w badaniu *Bilous 2012* test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego u 16,9% chorych w I-III stopniu zaawansowania (*Bilous 2012*).



W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy sposób oszacowania liczebności populacji docelowej.

Tabela 17. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla 2017 roku.

Parametr	2017
Liczba nowych przypadków raka piersi w Polsce	20 533
<i>Udział chorych na raka piersi z rozpoznaniem w stopniu I-III (MPZ 2015)</i>	85,4%
Liczba nowych przypadków raka piersi w Polsce rozpoznanych w stopniu I-III	17 532
<i>W tym: udział chorych, u których wykonywany jest test oceniający nadekspresję receptora HER2 (Barron 2009)</i>	88,0%
Liczba nowych przypadków raka piersi w Polsce rozpoznanych w stopniu I-III, u których wykonano test oceniający nadekspresję receptora HER2	15 428
<i>W tym: udział chorych, u których test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego (Bilous 2012)</i>	16,9%
Liczba nowych przypadków raka piersi rozpoznanych w stopniu I-III z nadekspresją receptora HER2	2 607
<i>W tym: udział chorych kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zgodnie z wnioskowanym programem</i>	62,7%
Liczba nowych chorych na raka piersi spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu (stadium III lub II, średnica guza >2 cm)	1 634

Zgodnie z przedstawionymi wyżej danymi, liczbę nowych przypadków HER2-dodatniego raka piersi kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym w 2017 roku oszacowano na 1 634 osób. Szczegółowy opis danych, założeń i pełną prognozę docelowej populacji chorych, które będą kwalifikowane do wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w analizie wpływu na budżet.

1.5. Opis ocenianej interwencji

Ocenianą interwencję stanowi skojarzenie chemioterapii, trastuzumabu oraz pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium ze średnicą guza powyżej 20 mm.

Zwiększenia aktywności przeciwnowotworowej analizowanego schematu leczenia zachodzi w mechanizmie tzw. podwójnej blokady receptora HER2. Ze względu na różne miejsca wiązania trastuzumabu oraz pertuzumabu, mogą one wykazywać synergizm działania. Ponadto obserwowano również efekt terapeutyczny przy początkowej oporności na monoterapię trastuzumabem.

Zgodnie z oceną *Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi* (z ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use, CHMP*) EMA pertuzumab stosowany jako element postępowania przedoperacyjnego poprawia wyniki leczenia chorych w tak zdefiniowanej populacji. Dodanie analizowanego produktu leczniczego poprawiło odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź na terapię, zarówno jako skojarzenie z docetakselem jak i innymi lekami stosowanymi w chemioterapii (*Perjeta EPAR*).

W związku z tym, iż we wnioskowanym schemacie leczenia pertuzumab stosowany jest jako terapia dodana (z ang. *add-on therapy*), poniżej, jako element opisu interwencji zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*), przedstawiono wybrane aspekty charakterystyki produktu leczniczego *Perjeta®* (*ChPL Perjeta 2016*) – z pominięciem leków stosowanych obecnie, w ramach standardowej terapii przedoperacyjnej. Jako komparator wybrano chemioterapię neoadjuwantową w skojarzeniu z trastuzumabem, ale bez udziału pertuzumabu (szczegółowe uzasadnienie doboru komparatora znajduje się w rozdziale 1.7.1. *Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru*), w związku z czym opis pozostałych elementów ocenianej interwencji tj. chemioterapii oraz trastuzumabu został umieszczony w rozdziale 1.7. *Opis komparatorów*.

1.5.1. Charakterystyka produktu leczniczego Perjeta®

Informacje zamieszczone w poniższej tabeli zostały opracowane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Perjeta® z dnia 20 października 2016 (ChPL Perjeta 2016).

Tabela 18. Opis ocenianej interwencji (terapia dodana pertuzumabem), wybrane aspekty charakterystyki produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab) zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/13/813/001
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 marca 2013 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 października 2016
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	20 października 2016 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.
	Kod ATC	L01XC13
Wybrane właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Mechanizm działania: Produkt leczniczy Perjeta jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest dokładnie nacelowane 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 produkt leczniczy Perjeta hamuje sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch głównych szlaków sygnałowych: kinazy aktywowanej mitogenami (MAP) i kinazy 3 fosfoinozytowej (PI3K). Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto produkt leczniczy Perjeta pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC).

Chociaż produkt leczniczy Perjeta sam powoduje hamowanie proliferacji ludzkich komórek nowotworowych, stosowanie produktu Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem istotnie zwiększa aktywność przeciwnowotworową w modelach ksenoprzeszczepu z nadmierną ekspresją HER2.

Rak piersi z przerzutami

Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.

Leczenie neoadjuwantowe (przedoperacyjne) raka piersi

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 nawrotu.

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa i numer serii produktu leczniczego stosowanego u pacjenta powinna zostać wyraźnie odnotowana (lub określona) w dokumentacji pacjenta.

Zaburzenie czynności lewej komory (w tym zastoinowa niewydolność serca)

Zgłaszano przypadki zmniejszenia LVEF po zastosowaniu leków blokujących aktywność HER2, w tym produktu leczniczego Perjeta. U pacjentów, u których wcześniej stosowano antracykliny lub radioterapię klatki piersiowej ryzyko zmniejszenia LVEF może być większe. W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA u chorych na przerzutowego raka piersi stosowanie produktu leczniczego Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem nie wiązało się z częstszym występowaniem objawowego zaburzenia czynności skurczowej lewej komory (ang. left ventricular systolic dysfunction - LVD) lub zmniejszeniem LVEF w porównaniu ze stosowaniem placebo, trastuzumabu i docetakselu.

W schematach leczenia neoadjuwantowego (NEOSPHERE) częstość występowania LVD była wyższa w grupach leczonych produktem Perjeta niż w grupach, które nie otrzymywały produktu Perjeta. Zwiększoną częstość występowania spadków LVEF obserwowano także u pacjentów leczonych produktem Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem; u wszystkich pacjentów LVEF powrócił do poziomu $\geq 50\%$.

Nie badano produktu leczniczego Perjeta u pacjentów, u których: wartość LVEF przed leczeniem była $\leq 50\%$; wcześniej występowała zastoinowa niewydolność serca (ang. congestive heart failure - CHF); wartość LVEF uległa zmniejszeniu $< 50\%$ w trakcie wcześniejszej adiuwantowej terapii

trastuzumabem lub miały miejsce stany mogące zaburzyć czynność lewej komory, takie jak niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, poważna, wymagająca leczenia arytmia serca lub narastająca wcześniejsza ekspozycja na antracyklinę $> 360 \text{ mg/m}^2$ dokсорubicyny lub jej odpowiednik.

Należy oceniać wartość LVEF przed rozpoczęciem leczenia produktem Perjeta oraz w trakcie leczenia Perjeta (co 3 cykle w schematach leczenia choroby przerzutowej oraz co 2 cykle w schematach leczenia neoadjuwantowego), aby się upewnić, czy wartość LVEF mieści się w zakresie wartości prawidłowych danej instytucji. Jeśli wartość LVEF wynosi $< 40\%$ lub mieści się w zakresie $40\% - 45\%$ i wiąże się ze spadkiem o $\geq 10\%$ poniżej wartości sprzed leczenia, produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab należy odstawić i powtórzyć ocenę LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeśli wartość LVEF nie ulegnie poprawie lub ulegnie dalszemu pogorszeniu, należy poważnie rozważyć zakończenie terapii produktem leczniczym Perjeta i trastuzumabem, chyba że korzyści dla danego pacjenta przewyższają ryzyko.

Ryzyko kardiotoskyczności powinno być dokładnie rozważone i wyważone w stosunku do potrzeb medycznych danego pacjenta przed zastosowaniem pro-

Zarejestrowane wskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

duktu Perjeta z antracyklinami.

Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa dostępne z badania TRYPHAENA dotyczące sekwencyjnego lub jednoczesnego stosowania produktu Perjeta z epirubicyną, w ramach schematu FEC (patrz punkt 4.8 i 5.1). Nie ma dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Perjeta z dokсорubicyną.

Na podstawie działań farmakologicznych pertuzumabu i antracyklin można spodziewać się zwiększonego ryzyka toksyczności kardiologicznej podczas jednoczesnego stosowania tych leków w porównaniu do stosowania sekwencyjnego, chociaż nie obserwowano tego w badaniu TRYPHAENA. W tym badaniu tylko pacjenci, którzy nie otrzymywali dodatkowej chemioterapii po zabiegu operacyjnym byli leczeni obniżoną skumulowaną dawką epirubicyny, to jest do 300 mg/m²

Reakcje na wlew

Stosowanie produktu leczniczego Perjeta wiązało się z występowaniem reakcji związanymi z wlewem (patrz punkt 4.8). Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w trakcie pierwszego wlewu i przez 60 minut po pierwszym wlewie oraz w trakcie kolejnych wlewów i przez 30-60 minut po kolejnych wlewach produktu leczniczego Perjeta. Jeśli wystąpi istotna reakcja na wlew, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub przerwać wlew i zastosować odpowiednie terapie. Należy oceniać stan pacjentów i uważnie kontrolować do całkowitego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy rozważyć trwałe zaprzestanie podawania produktu leczniczego Perjeta u pacjentów z ciężkimi reakcjami związanymi z wlewem. Ocena kliniczna powinna opierać się na ciężkości poprzednich reakcji i odpowiedzi na zastosowane leczenie działania niepożądanego (patrz punkt 4.2).

Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja

Pacjenci powinni być dokładnie obserwowani pod kątem reakcji nadwrażliwości. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję, obserwowano w badaniach klinicznych z produktem Perjeta (patrz punkt 4.8). Leki stosowane w leczeniu takich reakcji, a także sprzęt ratunkowy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia. Stosowanie leku Perjeta musi zostać na stałe przerwane w przypadku reakcji nadwrażliwości NCI-CTCAE w stopniu 4 (anafilaksji), skurczu oskrzeli lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej (patrz punkt 4.2). Perjeta jest przeciwwskazana u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na pertuzumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 4.3).

Gorączka neutropeniczna

U pacjentów leczonych produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, trastuzumab i docetaksel, zwłaszcza podczas pierwszych 3 cykli leczenia (patrz punkt 4.8). W badaniu CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi najmniejsze liczby neutrofilów były podobne u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Perjeta i u pacjentów przyjmujących placebo. Większa częstość występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów leczonych produktem Perjeta wiązała się z częstszym występowaniem zapalenia błon śluzowych oraz biegunki. Należy rozważyć objawowe leczenie zapalenia błony śluzowej i biegunki. Nie zgłaszano przypadków gorączki neutropenicznej po przerwaniu terapii docetakselem.

Biegunka

Pertuzumab może wywoływać ciężką biegunkę. W przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki należy podjąć leczenie przeciwbiegunkowe a w przypadku nie osiągniętej poprawy należy rozważyć przerwanie leczenia pertuzumabem. Jeśli biegunka jest pod kontrolą leczenie pertuzumabem może zostać przywrócone.

Wnioskowana interwencja ma być dostępna i refundowana w ramach programu lekowego (założenia proponowanego programu lekowego zostały zawarte w rozdziale 1363.3. Wnioskowany program lekowy

Produkt leczniczy Perjeta stosuje się wyłącznie z przepisu lekarza a leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane tylko pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Produkt leczniczy Perjeta powinien być podawany przez personel medyczny przygotowany do wdrożenia odpowiedniego postępowania na wypadek reakcji anafilaktycznej oraz w warunkach umożliwiających natychmiastowy dostęp do urządzeń do resuscytacji.

Warunki dostępności

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowej interwencji

Czas stosowania wnioskowanej interwencji

Produkt leczniczy Perjeta może być stosowany tylko u pacjentów z HER2-dodatnim statusem guza, określonym jako wynik 3+ w przypadku metody immunohistochemicznej (IHC) i (lub) wskaźnik $\geq 2,0$ w przypadku hybrydyzacji *in situ* (ISH), oznaczonym za pomocą zwalidowanego testu. Aby zapewnić otrzymanie dokładnych i odtwarzalnych wyników testu należy go przeprowadzić w specjalistycznym laboratorium, które zapewnia walidację stosowanych metod analitycznych. Pełna instrukcja wykonania testów i interpretacji wyników znajduje się w ulotkach informacyjnych zwalidowanych testów, stosowanych do oznaczania HER2

Produkt Perjeta powinien być podawany przez 3–6 cykli w skojarzeniu ze stosowanym w terapii neoadjuwantowej trastuzumabem i chemioterapią jako część schematu leczenia wczesnego raka piersi.

Po operacji pacjenci powinni być leczeni w leczeniu adjuwantowym trastuzumabem do ukończenia 1 roku terapii.

1.5.2. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy *Perjeta*® jest refundowany w ramach programu lekowego *Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)* we wskazaniu zaawansowany rak piersi w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u chorych na raka piersi HER2-dodatniego uogólnionego, miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego, jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwałe niemożliwe do zastosowania (MZ 23/02/2017). Pertuzumab nie jest obecnie finansowany w leczeniu neoadjuwantowym, tj. we wstępnym leczeniu systemowym chorych na raka nieprzerzutowego, przed planowaną chirurgią radykalną.

1.6. Rekomendacje agencji HTA

1.6.1. Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy *Perjeta*® był już dwukrotnie poddany ocenie AOTMiT, ale w zaawansowanym raku piersi – pierwsza ocena, która miała miejsce w 2013 roku, dotyczyła finansowania stosowania pertuzumabu we wskazaniu uogólnionego raka piersi lub nieresekcyjnej wznowy miejscowej. Ponowna ocena odbyła się w roku 2015, wnioskowane wskazanie stanowił zaawansowany rak piersi. W obu przypadkach oceniane świadczenie dotyczyło finansowania w ramach programu lekowego. W każdej z ocen uznano dowody naukowe przemawiające za refundacją pertuzumabu za wystarczające, jednak w ocenie dokonanej w 2015 roku uznano terapię za kosztochłonną. Warty uwagi jest wniosek Prezesa Agencji, że terapia pertuzumabem stanowi wartościowe uzupełnienie stosowanych metod leczniczych. Szczegóły dotyczące wymienionych dokumentów zostały przedstawione poniżej.

Dnia 17 grudnia 2013 r. ukazały się stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT (por. poniżej). Zarówno w opinii Prezesa AOTMiT jak i Rady Przejrzystości uznano, iż dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność terapii pertuzumabem stosowanym w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem tj. powoduje znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz znamienne zwiększenie wskaźnika odpowiedzi objektywnych. Kolejne stanowisko Rady Przejrzystości w sprawie oceny produktu leczniczego *Perjeta*® ukazało się dnia 28 grudnia 2015. Rada uznała refundację pertuzumabu za zasadną, ze względu na opublikowane wyniki badań ukazujące korzyść zdrowotną we wnioskowanej grupie chorych. W rekomendacji Prezesa AOTMiT zwrócono uwagę na zysk terapeutyczny, jednak za nieakceptowalne z perspektywy płatnika publicznego uznano koszty terapii.

Dotychczasowe stanowiska i rekomendacje AOTMiT dotyczące stosowania pertuzumabu w leczeniu raka piersi zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Rekomendacje AOTMiT dotyczące pertuzumabu w terapii raka piersi.

Oceniane świadczenie	Dokument	Rekomendacja
<p>Finansowanie w ramach program lekowego „Leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z nieresekcyjną wznową miejscową raka piersi lub uogólnionym rakiem piersi”.</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. (AOTMiT 262/2013)</p>	<p>Decyzja: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 amp. a 14 ml, kod EAN: 5902768001006 w ramach programu lekowego: leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C-50) we wskazaniu: leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z uogólnionym rakiem piersi i obecnością przerzutów w narządach trzewnych jedynie pod warunkiem uzyskania obniżenia kosztu terapii substancją czynną do prognozy koszt-efektywności oraz obniżenia kosztu terapii łącznej do poziomu już finansowanych terapii wielolekowych w onkologii w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada nie akceptuje przedstawionego instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie: Finansowanie pertuzumabu – stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem – u chorych na zaawansowanego raka z dodatnim stanem HER2 i wcześniej niepoddawanych chemioterapii lub/i leczeniu ukierunkowanemu molekularnie z powodu zaawansowanego nowotworu jest uzasadnione, ponieważ wyniki badania III fazy wykazały możliwość:</p> <ul style="list-style-type: none"> • znamiennego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego pod wpływem dodania pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu (mediana w grupie chorych leczonych z udziałem pertuzumabu nie została osiągnięta przy medianie w grupie kontrolnej wynoszącej 37,6 miesiąca = zmniejszenie ryzyka zgonu o 34%) w całej populacji chorych uczestniczących w badaniu; • znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby pod wpływem dodania pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu o około 6 miesięcy (mediany – odpowiednio – 18,7 miesiąca i 12,4 miesiąca = zmniejszenie ryzyka progresji o 31%) w całej populacji chorych uczestniczących w badaniu; • znamiennego zwiększenia wskaźnika obiektywnych odpowiedzi pod wpływem dodania pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu o około 11% (wskaźniki – odpowiednio – 80,2% i 69,3%) w całej populacji chorych uczestniczących w badaniu. <p>Należy podkreślić, że wyniki analizy podgrup cytowanego badania (...) CLEOPATRA (...) wykazały zasadnicze różnice pod względem wartości leczenia z udziałem pertuzumabu między chorymi z i bez obecności przerzutów w narządach trzewnych. W przypadku czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego znamienne zmniejszenie ryzyka dotyczyło jedynie pierwszej podgrupy (tzn. chore z przerzutami w trzewnych narządach) i wynosiło – odpowiednio – 37% i 43% (w podgrupie bez przerzutów trzewnych, czyli z przerzutami ograniczonymi jedynie do tkanek miękkich i kości, różnice nie były znamienne). Przyjmując, że nawroty miejscowe są zmianami w tkankach miękkich, należy zmodyfikować wskazanie refundacyjne (wyłączyć w projekcie programu chorych z wyłącznymi nawrotami miejscowymi oraz dodać obecność przerzutów w narządach trzewnych). Jednocześnie ze względu na bardzo wysokie koszty ocenianego produktu leczniczego oraz składowych terapii tylko znaczące obniżenie kosztów terapii poprzez niższą cenę efektywną, przejęcie części kosztów</p>

Oceniane świadczenie	Dokument	Rekomendacja
	<p>Rekomendacja nr 178/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 178/2013)</p>	<p>terapii przez producenta obydwu składowych terapii i zdefiniowania maksymalnych kosztów ponoszonych przez płatnika na finansowanie tych technologii lekowych (mieszany RSS) w ramach programu lekowego, osiągnięcie progu koszt - efektywności względem schematu z zastosowaniem herceptyny i docetakselu oraz zbliżenia kosztu terapii łącznej do poziomu już będących w refundacji terapii onkologicznych warunkuje finansowanie takiej terapii ze środków publicznych.*</p> <p>Decyzja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 amp. a 14 ml, kod EAN: 5902768001006,) pod warunkiem spełnienia określonych zastrzeżeń: wyłączenia z programu pacjentów z wyłącznymi nawrotami miejscowymi rozumianymi jako zmiany w tkankach miękkich; włączeniem do programu pacjentów z obecnością przerzutów w narządach trzewnych; oraz pod warunkiem obniżenia kosztu terapii substancji czynnej do uzyskania progu efektywności kosztowej oraz obniżenia kosztu terapii łącznej do poziomu już finansowanych terapii wielolekowych w onkologii w ramach odrębnej grupy limitowej</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność pertuzumabu – stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem – u chorych na zaawansowanego raka piersi HER2- dodatniego i wcześniej niepoddawanych chemioterapii lub/i leczeniu ukierunkowanemu molekularnie z powodu zaawansowanego nowotworu. Zastosowanie schematu leczenia z pertuzumabem wiąże się ze znamienym wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego w analizie wstępnej, znamienym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz znamienym zwiększeniem wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Zastosowanie pertuzumabu w ocenianym wskazaniu jest także rekomendowane w międzynarodowych wytycznych towarzystw naukowych i organizacji związanych z ochroną zdrowia. (...)</p> <p>Prezes popiera stanowisko Rady Przejrzystości, iż warunkami finansowania terapii ze środków publicznych powinno być osiągnięcie efektywności kosztowej poprzez niższą cenę efektywną, przejście części kosztów terapii przez producenta obydwu składowych terapii i zdefiniowania maksymalnych kosztów ponoszonych przez płatnika na finansowanie tych technologii lekowych (mieszany RSS) w ramach programu lekowego oraz zbliżenia kosztu terapii łącznej do poziomu już będących w refundacji terapii onkologicznych.</p>
<p>Finansowanie w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 165/2015 z dnia 28 grudnia 2015 roku (AOTMiT 165/2015)</p>	<p>Decyzja: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab), 420 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 14 ml, kod EAN: 5902768001006, we wskazaniu: leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z uogólnionym rakiem piersi lub miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem jeśli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD10 C50)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny efektywnej produktu oraz zmiany przedstawionego, niewłaściwego w opinii Rady, instrumentu dzielenia ryzyka, tak aby zapewnić</p>

Oceniane świadczenie	Dokument	Rekomendacja
	<p>Rekomendacja nr 104/2015 z dnia 30 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 104/2015)</p>	<p>opisany w ustawie poziom efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie: Wyniki opublikowanego w 2015 roku badania CLEOPATRA, obejmującego ponad 800 chorych na przerzutowego raka piersi z nadekspresją HER2 i wcześniej nie leczonych systemowo z powodu zaawansowanej choroby jednoznacznie wskazują na znamiennej i dotychczas nie obserwowaną korzyść z dołączenia pertuzumabu do standardowego leczenia docetakselem z trastuzumabem. W badaniu wykazano bowiem, że dołączenie pertuzumabu pozwoliło na wydłużenie mediany czasu przeżycia o 16 miesięcy (56,5 vs 40,8 miesiąca, $p < 0,001$), a mediany czasu wolnego od progresji o 6 miesięcy (18,7 vs 12,4 miesiąca). Względne ryzyko zgonu było mniejsze o 32% w grupie kobiet otrzymujących pertuzumab w porównaniu do kobiet otrzymujących trastuzumab i chemioterapię ($p = 0,0002$).</p> <p>Decyzja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) 420 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 14 ml w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność wnioskowanej terapii w odniesieniu do takich punktów końcowych jak przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji a terapia stanowiłaby wartościowe uzupełnienie dostępnych metod leczenia we wnioskowanym wskazaniu. Jednakże koszty terapii pertuzumabem za uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego w wariacie bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka prawie 5-krotnie przewyższają próg opłacalności kosztowej, wskazując na wysoką kosztochłonność terapii. Mediana przeżycia całkowitego wynosząca 56,5 miesiąca wskazuje, że pacjenci mogą być leczeni wnioskowaną technologią przez długi okres czasu. Przy uwzględnieniu wnioskowanej ceny leku, jego refundacja stanowić będzie znaczne obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, tym bardziej, że z roku na rok liczba pacjentów będzie się kumulować. Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje na wydatki z budżetu płatnika publicznego sięgające prawie 150 mln PLN w 4 roku analizy. Należy mieć na uwadze, iż podstawą wiarygodnej analizy wpływu na budżet jest oszacowanie liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w sytuacji jej finansowania w sposób jak najbardziej niepodważalny i przejrzysty. Tymczasem udział w rynku leku Perjeta oszacowano na podstawie danych sprzedażowych z innych krajów, które są rozbieżne (np. po 9 miesiącach Czechy 70%, Hiszpania – 22%). Niepewnym jest, czy sytuacja w Polsce odpowiadać będzie uśrednionej wartości wskazanych przez wnioskodawcę innych krajów europejskich. Ze względu na znaczny jednostkowy koszt terapii, mała zmiana w liczebności populacji może powodować relatywnie duże zmiany we wpływie na budżet płatnika publicznego</p>

1.6.2. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu *Perjeta*® w leczeniu neoadjuwantowym HER2-dodatniego raka piersi przeszukano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych:

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

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 25 lutego 2017 roku.

Dokumenty dotyczące oceny zasadności finansowania pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym HER2-dodatniego raka piersi odnaleziono na stronach *NICE*, *SMC*, *AWMSG*, *IQWiG*, *HAS*, *NCPE* i *CADTH*. W przypadku odnalezienia wyników kilkukrotnej oceny terapii przez tą samą instytucję do przeglądu włączano dokument aktualnie obowiązujący (z późniejszą datą). Przegląd rekomendacji, z uwzględnieniem kluczowych wniosków, zamieszczono w tabeli poniżej - w kolejności od najbardziej aktualnych.

Tabela 20. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym HER2-dodatniego raka piersi.

Kraj/ region	Agencja	Data rekomen- dacji	Rekomendacja
Walia	AWMSG	Grudzień 2016 r.	Od momentu ukazania się wytycznych NICE w grudniu 2016 r. rekomendacja AWMSG została zastąpiona wytycznymi NICE (<i>NICE 2016</i>).
Walia i Anglia	NICE	21 grudnia 2016 r.	Pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem oraz docetaxelem jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna u chorych na HER2-dodatniego raka piersi - miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego z wysokim ryzykiem nawrotu, pod warunkiem udzielenia przez podmiot odpowiedzialny uzgodnionego rabatu w ramach instrumentu dzielenia ryzyka (<i>Patient Access Scheme</i>). Z reguły pacjentki powinny otrzymywać nie więcej niż 4 cykle pertuzumabu. Z uwagi na znaczną niepewność założeń w analizie efektywności kosztów Komitet opierał się na konserwatywnym scenariuszu analizy ekonomicznej. Przy uwzględnieniu rozważanego rabatu w ramach RSS wartości ICER pozostawały w zakresie standardowo uznawanym za efektywny kosztowo dla NHS.
Szkocja	SMC	4 listopada 2016 r.*	Stosowanie pertuzumabu w analizowanym wskazaniu (w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, w leczeniu neoadjuwantowym chorych na HER2-dodatniego raka piersi - miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego z wysokim ryzykiem nawrotu) w ramach <i>NHS Scotland</i> nie jest rekomendowane. Przedstawiona analiza ekonomiczna nie została zaakceptowana przez SMC, ze względu na niewystarczająco uzasadnione założenia.
Francja	HAS	6 lipca 2016 r.	Opinia Komisji w odniesieniu do objęcia refundacją pertuzumabu we wskazaniu „w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią przedoperacyjną w leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego z wysokim ryzykiem nawrotu” jest negatywna. Dostępne dane kliniczne uznano za niewystarczające do oceny korzyści klinicznej pertuzumabu i właściwego miejsca tego leku w przedoperacyjnym leczeniu raka piersi.
Irlandia	NCPE	10 maja 2016 r.	NCPE nie rekomenduje refundacji pertuzumabu (w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią) ze względu na niewykazaną efektywność kosztów w rozpatrywanym wskazaniu.
Niemcy	IQWiG	27 listopada 2015 r. (<i>addendum</i> – 29 stycznia 2016 r.)	W porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego z wysokim ryzykiem nawrotu, terapia pertuzumabem wydaje się wiązać z niższą korzyścią kliniczną (<i>hint of lesser benefit</i>). Wniosek ten odnosi się jednak wyłącznie do schematów terapeutycznych uwzględnionych w badaniu <i>NeoSphere</i> . Przełożenie wyników tego badania na warunki niemieckiej praktyki klinicznej jest niepewne.
Kanada	CADTH (pCODR)	16 lipca 2015 r.	Komitet pCODR nie rekomenduje finansowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i taksanem jako neoadjuwantowego leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi, pierwotnie operacyjnego lub miejscowo zaawansowanego/zapalnego. Potwierdzenie dodatkowej korzyści klinicznej nie było możliwe z uwagi na brak walidacji pCR jako surogatu EFS lub OS. Komitet wziął pod uwagę wartość ocenianej terapii dla pacjentek, ale uznał, że efekty w zakresie punktów końcowych najwyższej wartościowanych nie zostały wykazane. W związku z niepewnością związaną z inkrementalną korzyścią, nie wyprowadzono wniosków dotyczących efektywności kosztów.

* odnaleziono również wcześniejsza rekomendację SMC, z lutego 2016, którą wykluczono z przeglądu jako nieaktualną

Do przeglądu włączono 7 rekomendacji zagranicznych agencji HTA, dotyczących finansowania pertuzumabu w rozpatrywanym wskazaniu. Analizując przegląd rekomendacji należy mieć na uwadze, że wyniki długoterminowej (5-letniej) oceny skuteczności i bezpieczeństwa neoadjuwantowego pertuzumabu w badaniu *NeoSphere* (publikacja *Gianni 2016*) zostały opublikowane w roku 2016 i w przypadku starszych rekomendacji wyniki długoterminowe mogły nie być znane oceniającym. Najbardziej

aktualne rekomendacje zostały wydane przez NICE (*NICE 2016*) i AWMSG (*AWMSG 2016*), przy czym AWMSG za obowiązującą uznaje rekomendację NICE od momentu jej ogłoszenia – z tego względu poniżej szerzej omówiono rekomendację NICE.

Brytyjska agencja NICE zaleciła finansowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz docetakselem jako leczenie neoadjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi miejscowo zaawansowanego, zapalnego oraz wczesnego z wysokim ryzykiem nawrotu, pod warunkiem spełnienia uzgodnionych warunków finansowych (rabat w ramach RSS). W kluczowych wnioskach zaznaczono również, że w praktyce na ocenianą terapię będzie składało się nie więcej niż 4 cykle pertuzumabu. Podstawą rekomendacji NICE było wykazanie efektywności kosztów pertuzumabu w konserwatywnym wariantcie analizy ekonomicznej – co zostało osiągnięte, przy zakładanych warunkach finansowania (rabat w ramach RSS). Szczegółowo rekomendacja zawierała następujące wnioski z oceny efektywności klinicznej i ekonomicznej ocenianej terapii:

- W ocenie efektywności klinicznej pertuzumabu uwzględniono badania *NeoSphere* i *Tryphaena*. Za wykazaną uznano skuteczność pertuzumabu w zwiększaniu prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR), przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W całościowej ocenie wartości ocenianej terapii pod uwagę wzięto także opinie pacjentek i ekspertów klinicznych, wskazujące na znaczące korzyści psychologiczne dla pacjentek (przełożenie na jakość życia), informacje o obserwowanych w praktyce spektakularnych odpowiedziach, prawdopodobnym wpływie leczenia na krążące komórki raka i niewykrywalne mikroprzerzuty oraz możliwości ograniczenia, w niektórych przypadkach, rozległości operacji i uniknięcia dodatkowego ryzyka zdrowotnego i obciążeń związanych z amputacją.
- Komitet NICE rozpatrywał wartość pCR jako surogatu długoterminowych punktów końcowych na podstawie dostępnych metaanaliz, w tym CTneoBC (wówczas najbardziej aktualnej), korzystając z konsultacji ekspertów klinicznych oraz opinii urzędów rejestracji leków (EMA i FDA). Wyniki metaanalizy CTneoBC nie były jednoznaczne (surogacja wykazana w analizie *patient-level*, ale nie w analizie *trial-level*), ale eksperci kliniczni zwrócili uwagę, że w praktyce klinicznej wystąpienie pCR u pacjentki jest dobrym prognostykiem długoterminowej odpowiedzi na leczenie, a EMA i FDA uznają związek pCR z poprawą całkowitego przeżycia za wysoce prawdopodobny (*reasonably likely*). Pomimo niepewności związanej z dokładną wielkością rozpatrywanej zależności, pCR pozostaje wg NICE w prawdopodobnym związku z długoterminowym przeżyciem, ponadto obecny stan wiedzy onkologicznej wskazuje, że wdrożenie skutecznej, celowanej terapii anty-HER2 na możliwie wczesnym etapie leczenia, związane jest

zarówno z korzyścią długoterminową, jak i krótkoterminową – wynikającą ze zmniejszenia rozmiarów guza lub jego całkowitej remisji po leczeniu neoadjuwantowym.

- Komitet wziął pod uwagę, że wczesne dopuszczenie produktu *Perjeta*® do obrotu spowodowało ograniczenie możliwości pozyskania szerszego zakresu danych, typowo stanowiących podstawę oceny HTA, w toku badań klinicznych (eksperymentalnych).
- W zaakceptowanym przez NICE podstawowym wariancie analizy użyteczności kosztów długoterminową skuteczność leczenia modelowano w oparciu o wykazaną w RCT *NeoSphere* korzyść w zwiększeniu prawdopodobieństwa uzyskania pCR i wartości prognostycznej tego punktu końcowego dla przeżycia bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS – *event-free survival*), estymowanej w metaanalizie CTneoBC (*Cortazar 2015*).

Ostatecznie uznano, że oparcie oceny opłacalności terapii na konserwatywnym wariancie analizy ekonomicznej, w połączeniu z korzystną ofertą finansową (rabat i RSS), stanowi adekwatne ograniczenie niepewności w ocenie efektywności kosztów neoadjuwantowego pertuzumabu, wobec czego refundacja neoadjuwantowego pertuzumabu została uznana za zasadną przez NICE (oraz wtórnie do NICE przez AWMSG).

W starszych rekomendacjach finansowanie pertuzumabu w neoadjuwantowym leczeniu HER2-dodatniego raka piersi nie zostało zalecane. Uzasadnienie w dwóch przypadkach (*SMC 2016, NCPE 2016*) odnosiło się do założeń lub wyników przedłożonej w danym kraju/regionie analizy ekonomicznej. W trzech pozostałych przypadkach (*HAS 2016, IQWiG 2016, CADTH 2015*) za niewystarczające uznano przedstawione dane kliniczne.

1.7. Opis komparatorów

1.7.1. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych, możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Jako komparator dla ocenianej interwencji do analiz własnych wybrano chemioterapię neoadjuwantową stosowaną w skojarzeniu z trastuzumabem (bez udziału pertuzumabu). Tak zdefiniowana interwencja stanowi aktualną praktykę kliniczną, finansowaną ze środków publicznych u chorych na HER2-dodatniego raka piersi bez przerzutów odległych w ramach programu „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” (*MZ 23/02/2017*). Jest również zgodna z zaleceniami zawartymi w polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych. W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją pertuzumabu we wnioskowanym wskazaniu, u pacjentek spełniających kryteria włączenia do programu leczenia pertuzumabem aktualnie finansowania terapia trastuzumabem z chemioterapią zostanie zastąpiona terapią złożoną z pertuzumabu, trastuzumabu i chemioterapii.

Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych wynika, że stosowanie trastuzumabu w neoadjuwantowym leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi, u których zasadne jest poprzedzenie leczenia chirurgicznego wstępnym leczeniem systemowym (duże guzy operacyjne oraz rak miejscowo zaawansowany, w tym zapalny), zalecają zarówno polskie (*PUO 2014*), jak i większość międzynarodowych i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (*AGO 2016, AHS 2014, ESMO 2015, EUSOMA-SIOG 2012, ESO-ESMO 2014, JBCS 2016, NCCN 2.2016, SEOM 2015, SIGN 2013, S3-Leitlinie 2012*).

Pertuzumab ma we wnioskowanym wskazaniu charakter terapii dodanej (z ang. *add-on therapy*) do aktualnie stosowanej terapii standardowej (trastuzumab + chemioterapia), a w charakterystyce produktu leczniczego *Perjeta*® zarejestrowane wskazanie nie ogranicza stosowania pertuzumabu do zdefiniowanych schematów / leków cytotoksycznych (produkt wskazany do stosowania „w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią”). Z tego względu w badaniach włączanych do porównawczej analizy efektywności klinicznej interwencja oceniana powinna różnić się od komparatora wyłącznie

stosowaniem/niestosowaniem pertuzumabu, natomiast w pozostałym zakresie postępowanie w porównywanych grupach powinno być identyczne. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przeglądzie wytycznych klinicznych, w chemioterapii stosowanej w leczeniu indukcyjnym (neoadjuwantowym) wykorzystuje się schematy używane także w pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym. Mogą to być zatem zróżnicowane chemioterapie uwzględniające taksany i/lub antracykliny lub karboplatynę (przy czym kojarzenie antracyklin z trastuzumabem nie powinno być jednoczesne lecz sekwencyjne). Mając na uwadze możliwe zróżnicowanie schematów wielolekowych terapii cytotoksycznych stosowanych w praktyce klinicznej (na co wskazuje m.in. różnorodność schematów opisywanych w wytycznych klinicznych), kryteriów włączenia do analizy własnej nie zawężano do określonych leków i połączeń, o ile chemioterapia zawierała standardowe cytostatyki stosowane i refundowane w Polsce w leczeniu raka piersi. Nie uznawano natomiast za właściwy komparator terapii zawierających leki nierefundowane w Polsce, w tym produkty eksperymentalne.

1.7.2. Charakterystyka komparatorów

Ze względu na różnorodne schematy chemioterapii możliwe do zastosowania w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi w ramach charakterystyki komparatorów przedstawiono status refundacyjny wszystkich substancji czynnych refundowanych w warunkach polskich w analizowanym problemie zdrowotnym. Szczegółowe informacje zawarto w rozdziale 3.1. *Leki refundowane*.

1.7.3. Istotne klinicznie działania niepożądane

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w ramach analizy procesu decyzyjnego należy wskazać istotne klinicznie działania niepożądane wybranych komparatorów (*AOTMiT 2016*). W omawianym problemie zdrowotnym jako komparator zdefiniowano leczenie skojarzone trastuzumabem i chemioterapią.

Na podstawie stosowanych w aktualnej praktyce klinicznej zasad łączenia chemioterapii cytotoksycznych z trastuzumabem należy oczekiwać, że pertuzumab najczęściej będzie podawany w ramach chemioterapii obejmującej trastuzumab, taksany i antracykliny (w sekwencji: najpierw cykle z udziałem antracykliny, a następnie cykle z udziałem taksanu i leków anty-HER2) lub obejmującej taksany i karboplatynę (bez antracyklin). Leki cytotoksyczne z wymienionych grup charakteryzują się specyficznym dla siebie, znanym profilem toksyczności, na podstawie którego lekarz prowadzący będzie dokonywał wyboru schematu indywidualnie, odpowiednio do charakterystyki klinicznej leczonej pacjentki.

Każdy ze schematów leczenia cytostatykami posiada unikalne działania niepożądane, w związku z czym szczegółowe omówienie każdego z wariantów możliwej ścieżki terapeutycznej wykracza poza zakres niniejszej analizy. W kontekście mechanizmu działania pertuzumabu (blokada receptora HER2)

do możliwych działań niepożądanych wnioskowanej interwencji wymagających specjalnej uwagi należy nasilenie kardiotoxyczności - ponieważ kardiotoxyczność stanowi znane ryzyko związane ze stosowaniem trastuzumabu i antracyklin. Zapisy wnioskowanego programu lekowego obejmują szereg mechanizmów zabezpieczających przed wzrostem kardiotoxyczności u chorych włączanych do programu leczenia pertuzumabem: do programu mogą zostać zakwalifikowane wyłącznie chore z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; przy kwalifikacji oraz w ramach monitorowania leczenia w programie wykonywane będą badania EKG, ECHO i MUGA (scyntygrafia bramkowana serca), a w schemacie dawkowania leków zaznaczono, iż pertuzumabu i trastuzumabu nie należy stosować łącznie z antracyklinami. Zgodnie z aktualnym stanem badań naukowych (por. wnioski z oceny bezpieczeństwa w analizie klinicznej) przestrzeganie opisanych zaleceń minimalizuje ryzyko występowania dodatkowych przypadków istotnej klinicznie kardiotoxyczności u chorych leczonych neoadjuwantowo pertuzumabem.

1.8. Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (*AOTiM 2016*). **Tradycyjna ocena terapii onkologicznych uwzględnia wskaźniki odpowiedzi długoterminowej takie jak przeżycie całkowite (OS) oraz czas do progresji (PFS).** Rak piersi bez wątpienia, zwłaszcza w przypadku braku odpowiedniej terapii, wpływa na przeżycie pacjentek. W ostatnich latach na skutek postępu w leczeniu analizowanego schorzenia, rokowanie pacjentek uległo znaczącej poprawie (szczegóły przedstawiono w *Rozdział 1.2.4.1. Czynniki rokownicze raka piersi*), zaś spodziewany czas przeżycia chorych staje się wieloletni. Jednocześnie postęp ten niesie ze sobą konieczność szybszej oceny efektywności klinicznej nowych leków w celu realizacji potrzeb pacjentów w postaci dopuszczenia ich do obrotu, o ile wiążą się one z korzyścią zdrowotną. Wiadomym jednak jest, że wiarygodna ocena skuteczności długoterminowej, w tym wymienionych jej elementów (OS, PFS) wymaga wydłużonej obserwacji w horyzoncie obejmującym dziesiątki lat w przypadku wczesnego raka piersi. Terapie stosowane w badaniach klinicznych wraz z niesioną wartością dodaną powinny zostać zweryfikowane pod kątem użyteczności w praktyce klinicznej w szybszym czasie. Należy poszukiwać wskaźników bazujących na krótszym okresie obserwacji, które umożliwią przewidywanie długoterminowych korzyści zdrowotnych.

Analizowanym problemem decyzyjnym jest terapia neoadjuwantowa raka piersi. Zgodnie z polskimi wytycznymi (*Polska Unia Onkologii*) zastosowanie leczenia przedoperacyjnego niesie korzyść dla części pacjentek – w przypadku nowotworów wczesnych piersi może umożliwić leczenie oszczędzające (co skutkuje zmniejszeniem rozległości zabiegu operacyjnego oraz pozwala na uniknięcie skutków amputacji piersi – mastektomia wiąże się z szeregiem powikłań), zaś w grupie chorych w stadium zaawansowania miejscowego może skutkować uoperacyjnieniem zmian (co skutkuje zmianą podejścia terapeutycznego) (*PUO 2014*).

W związku z tym odnalezienie związku wskaźników odpowiedzi krótkoterminowej z wyznacznikami odpowiedzi długoterminowej pozostaje niezwykle ważne. W przypadku terapii neoadjuwantowych skuteczność krótkoterminowa może zostać oceniona w oparciu o następujące predyktory odpowiedzi na leczenie:

- całkowitą odpowiedź kliniczną (CR, ang. *complete response*);
- obiektywną odpowiedź kliniczną (ORR, ang. *objective response rate*);
- całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR, ang. *pathological complete response*);
- częstość zabiegu oszczędzającego (BCS, ang. *breast conserving surgery*) – czynnik dyskusyjny, ze względu na złożoną wyjściową sytuację kliniczną pacjentek warunkującą metodę leczenia.

Ocena pierwszego z wymienionych elementów opiera się na skali *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST). Zgodnie z aktualną wersją kryteriów (*RECIST 1.1.*) **odpowiedź kliniczna określana jako CR** oznacza ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych lub niemierzalnych oraz obecność węzłów chłonnych o wymiarze < 10 mm lub normalizację markerów nowotworowych (*Płużański 2014*). Pomiary powinny zostać oszacowane na podstawie badania tomografii komputerowej. **Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)** jest pojęciem szerszym, oznacza odsetek chorych u których nastąpiła częściowa lub całkowita odpowiedź (*Jakubczyk 2011*). Definicja odpowiedzi częściowej (PR, z ang. *partial response*) zgodnie z *RECIST 1.1* mówi o zmniejszeniu wymiaru wyjściowego guza o co najmniej 30% (*Płużański 2014*).

Każda z wymienionych metod niesie ze sobą pewne ograniczenia. Ocena odpowiedzi klinicznej (CR oraz ORR) powinna zostać dokonana przy użyciu badania fizykalnego oraz dostępnych metod obrazowania (USG, MRI, PET-CT) z zastosowaniem aktualnej wersji skali RECIST. Swoistość badania rezonansu magnetycznego (z kontrastem) w odniesieniu do miarodajności efektu leczenia neoadjuwantowego szacowana jest na 91%, jednak czułość w wykrywaniu rzeczywistej odpowiedzi ocenianej mikroskopowo wynosi zaledwie 63% (*Hylton 2016*). Zastowanie badania ultrasonograficznego pozwala na poprawne oszacowanie efektu klinicznego w 75%, w przypadku mammografii oraz badania fizykalnego wartości te są jeszcze niższe (*Chapgar 2006*). Połączenie różnych metod oceny nie wpływa znacząco na ich dokładność diagnostyczną (*Vriens 2016*).

Częstość zabiegu oszczędzającego związana jest z wieloma czynnikami, zarówno związanymi z terapią neoadjuwantową i odpowiedzią na nią, jak i ogólną sytuacją kliniczną. Tumorektomia przeprowadzona w różnym zakresie wykazuje między innymi lepszy efekt kosmetyczny co stanowi istotną wartość dodaną (*Sabel 2017*). Dyskusja na temat wpływu odsetka zabiegów oszczędzających jako predyktora odpowiedzi na terapię wykracza poza zakres analizy niniejszego procesu decyzyjnego.

Uwzględnienie przeżycia całkowitego, stanowiącego „złoty standard” oceny terapii onkologicznych, w czasie okresu obserwacji badań klinicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego nie pozwala na porównanie skuteczności stosowanych interwencji. Niska liczebność próby, wynikająca z wąskiej populacji objętej badaniami może skutkować brakiem możliwości uzyskania różnic istotnych statystycznie. Co więcej czas ich trwania jest niewystarczający do ukazania rzeczywistych korzyści terapeutycznych.

Wspomniane wnioski dotyczące ograniczeń stosowania konwencjonalnych metod oceny korzyści długoterminowych (takich jak OS, PFS oraz DFS) znajdują odzwierciedlenie w wynikach badań klinicznych oceniających skuteczność terapii celowanych w raku piersi. Uzyskane wyniki wskazują na wyso-

kie wartości wymienionych wskaźników w założonym okresie obserwacji. W badaniu *NeoSphere* zarówno 3-letnie jak i 5-letnie estymowane PFS oraz DFS przekraczały 80% dla każdej z ocenianych interwencji. Ze względu na niską liczebność zdarzeń nie uzyskano mocy statystycznej mogącej wykazać różnice w odniesieniu do tych punktów końcowych. Uzyskane w badaniu *Trypfaena* 3-letnie przyżycia całkowite (OS) wynosiły ponad 90% w każdym z ramion próby. Zaś najmniejszy z obserwowanych zarówno PFS jak i DFS w okresie obserwacji wyniósł 87%. Jak widać okres obserwacji w analizowanych badaniach nie pozwolił na uchwycenie różnic w odniesieniu do punktów końcowych związanych z analizą przeżycia.

Zgodnie z wytycznymi *European Medicines Agency* (EMA) oraz *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) w przypadku nowotworów piersi o wysokim ryzyku, do których niewątpliwie należy rak piersi HER2-dodatni, korzystne (m.in. umożliwiające szybszy dostęp do innowacyjnych terapii) i zalecane jest prowadzenie oceny efektywności terapii z zastosowaniem punktów końcowych, których ocena jest możliwa w krótszym okresie obserwacji. Obie agencje wskazują, że w takich przypadkach należy **oceniać całkowitą odpowiedź patologiczną (z ang. *total pathological complete response, tpCR*)** (EMA 2015, FDA 2014). Co istotne, w licznych metaanalizach danych z badań klinicznych z randomizacją (RCT) jednoznacznie wykazano istnienie związku pomiędzy osiągnięciem pCR w czasie leczenia indukcyjnego (neoadjuwantowego) a przeżyciem całkowitym. Korelacja ta jest bardziej widoczna w agresywnych podtypach nowotworu (EMA 2015).

Ocena pCR pozwala na bardziej precyzyjną i miarodajną ocenę skuteczności terapii neoadjuwantowych niż stwierdzenie CR – jej uzupełnieniem jest bowiem obraz mikroskopowy, pozwalający uchwycić zmiany niewidoczne w badaniach obrazowych. Potwierdzają to wnioski opublikowane w *Semiglazov 2015*. Odsetek pacjentek, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na terapię neoadjuwantową wyniósł 70%, jednak nie zostało to odzwierciedlone w badaniu mikroskopowym (odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź patologiczną mieścił się w zakresie 3-40%) (*Semiglazov 2015*).

Ocena odpowiedzi patologicznej polega na określeniu stopnia regresji guza w gruczole piersiowym oraz obecności zmian przerzutowych w węzłach chłonnych. Dokonywana jest przez patologa w materiale pooperacyjnym. Może zostać zdefiniowana w różnoraki sposób, jednak wyróżniono trzy podstawowe typy odpowiedzi patologicznej:

- ypT0/is: nieobecność zmian inwazyjnych w gruczole piersiowym, dopuszczalne zmiany *in situ* w gruczole piersiowym oraz zajęcie węzłów chłonnych – **całkowita odpowiedź patologiczna** (bpCR – *pathological complete response in breast*);

- ypT0/is, ypN0: nieobecność zmian inwazyjnych w gruczole piersiowym oraz węzłach chłonnych, dopuszczalne zmiany *in situ* w gruczole piersiowym – **pełna całkowita odpowiedź patologiczna** (tpCR – *total pathological complete response*);
- ypT0, ypN0: nieobecność zarówno zmian inwazyjnych oraz zmian *in situ* w gruczole piersiowym oraz węzłach chłonnych – **pełna całkowita odpowiedź patologiczna wg definicji German Breast Group** (GBG tpCR) (*Pennisi 2016*).

Osiągnięcie całkowitej odpowiedzi patologicznej jest czynnikiem prognostycznym w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi. W związku z czym ocena pCR jest coraz częściej uwzględnianym punktem końcowym badań klinicznych. Co więcej zgodnie ze stanowiskami EMA i FDA ocena odpowiedzi patologicznej może stanowić wystarczający surogat korzyści zdrowotnej w przypadku omawianej terapii raka piersi.

Istotne z perspektywy doboru punktów końcowych jest także przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa stosowanej terapii – ocena częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych, związanych z leczeniem lub prowadzących do jego zakończenia. W ocenie należy uwzględnić również ocenę specyficznych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaną terapią m.in. kardiotoxyczności. Mechanizm uszkodzenia mięśnia sercowego w przypadku stosowania leków anti-HER2 pozostaje niejasny. W modelach zwierzęcych wykazano działanie kardioprotekcyjne szlaku HER2 oraz jego istotną rolę w przetrwaniu kardiomiocytów (*Crone 2002*). Ponadto stwierdzono, że osoczowe stężenie HER2 wzrasta w przypadku przewlekłych niewydolności serca oraz koreluje ze stopniem upośledzenia czynności lewej komory serca (*Perik 2007*). W związku z tym ocena zdarzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym jest niezwykle ważna w ocenie leków hamujących szlak HER2, w tym pertuzumabu.

W związku z wymogiem wykazania zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, na których opiera się ocena efektywności klinicznej z wynikami istotnymi klinicznie (*AOTMiT 2016*), dokonano walidacji pCR jako surogatu wydłużenia przeżycia całkowitego i przeżycia bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS lub PFS lub DFS). Przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych metaanaliz oceniających związek odpowiedzi patologicznej z wymienionymi, długoterminowymi wskaźnikami skuteczności. Metodykę i wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego przedstawiono w kolejnym rozdziale.

1.8.1. Walidacja pCR jako surogatowego punktu końcowego

Cel przeglądu

Ocena związku całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR), uzyskiwanej po leczeniu neoadjuwantowym u chorych na raka piersi, w tym w szczególności – u chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z klinicznie istotnymi punktami końcowymi.

Wyszukiwanie i selekcja

Wyszukiwanie przeprowadzono w oparciu o swoistą strategię uwzględniającą następujące hasła:

- ((pathologic OR pathological) AND complete response[ti]) AND (breast cancer OR breast carcinoma) AND (pooled OR meta-analysis OR systematic) w przypadku bazy PubMed oraz
- pathologic OR pathological AND complete AND response AND (breast AND cancer OR breast AND carcinoma AND (pooled OR 'meta analysis' OR systematic) AND [embase]/lim dla bazy Embase.

Selekcja badań przeprowadzona została w oparciu o następujące kryteria:

- Cel badania/wynik: ocena związku częstości odpowiedzi patologicznej (pCR) z wynikami długoterwałymi, określonymi przez klinicznie istotne punkty końcowe (OS, PFS, DFS, EFS).
- Typ badań: badania wtórne, oparte na systematycznym przeglądzie badań pierwotnych, w których dokonano ilościowej syntezy danych (metaanaliza, metaregresja).
- Populacja: rak piersi bez przerzutów odległych.
- Interwencja: leczenie neoadjuwantowe.
- Kryterium językowe: język polski lub angielski.

Wykluczano badania pierwotne oraz przeglądy narracyjne. Uwzględniono jedynie publikacje pełnotekstowe. Wyszukiwaniem objęto okres do dnia 16 lutego 2017. Selekcja publikacji dokonana została przez 2 niezależnych analityków (M.Kw., A.P.). Liczba trafień wyniosła 57. Wyszukiwanie uzupełniono również o przegląd referencji w pracach włączonych do analizy pełnych tekstów. Uwzględniono wiarygodne metaanalizy, dotyczące populacji chorych na raka piersi HER2-dodatniego w leczeniu neoadjuwantowym, oceniające związek pCR z wynikami długoterminowymi.

Wyniki wyszukiwania

Do analizy pełnych tekstów włączono 4 publikacje (*Kong 2011, Berruti 2014, Cortazar 2014, Broglio 2016*). W badaniach *Kong 2011* i *Berruti 2014* oceniono wartość predykcyjną pCR w ogólnej populacji

chorych na raka piersi, tj. bez wyróżnienia podtypów nowotworu o zróżnicowanej agresywności. W badaniu *Cortazar 2014* dokonano oceny zarówno w ogólnej populacji chorych na raka piersi, jak i z wyodrębnieniem podgrup o zróżnicowanym rokowaniu, w tym chorych na raka piersi HER2-dodatniego. Natomiast najnowsza praca *Broglio 2016* dotyczy wyłącznie pacjentek z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi. Poszczególne prace różnią się kryteriami włączenia badań pierwotnych do metaanaliz, stosowano także zróżnicowaną metodykę oceny wartości pCR jako wyniku surogatowego. Praca *Cortazar 2014* jest metaanalizą grupy *Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer* (CTneoBC), która została sfinansowana przez FDA. Praca *Broglio 2016* stanowi zaś jej aktualizację w odniesieniu do grupy chorych na raka HER2-dodatniego. Zestawienie badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego zaprezentowano w tabeli (Tabela 21). Poniżej opisano kluczowe cechy metodyki, liczebność analizowanych populacji chorych oraz wyniki i wnioski wyprowadzone przez autorów poszczególnych badań wtórnych, włączonych do przeglądu własnego.

W metaanalizie **Kong 2011** uwzględniono 3776 pacjentek biorących udział w 16 badaniach klinicznych. Analizowaną populację stanowiły pacjentki z rozpoznaniem raka piersi poddane leczeniu neoadjuwantowemu. W analizie nie wyodrębniono podgrup ze względu na status HER2. Wykluczono badania, w których pacjentki otrzymały jakiegokolwiek leczenie adjuwantowe. Wartość prognostyczną pCR oceniano poprzez oszacowanie wartości ilorazu szans (OR – *odds ratio*) korzystnego wyniku klinicznego (tj. przeżycia całkowitego lub przeżycia bez określonych zdarzeń chorobowych) w przypadku uzyskania pCR względem braku pCR. Osiągnięcie odpowiedzi patologicznej (wg dowolnej definicji) wiązało się z poprawą wyników długoterminowych. Iloraz szans (OR) wystąpienia związku między pCR a przeżyciem całkowitym (OS, ang. *overall survival*) wyniósł 3,44 (95% CI: 2,45; 4,84). Analogiczne oszacowania dla DFS (ang. *disease-free survival*) oraz RFS (ang. *relapse-free survival*) wyniosły odpowiednio 3,41 (95% CI: 2,54; 4,58) oraz 2,45 (95% CI: 1,59; 3,80). Według autorów badania wyniki metaanaliz potwierdzają, że osiągnięcie całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) stanowi wskaźnik prognostyczny wyników RFS, DFS i OS oraz wskazują, że chore, u których uzyskano pCR po leczeniu neoadjuwantowym uzyskują również korzystne wyniki kliniczne.

Publikacja **Berruti 2014** prezentuje wyniki metaregresji 29 badań klinicznych, obejmujących łącznie 59 ramion. Uwzględniono 14 641 pacjentek otrzymujących terapię neoadjuwantową (chemioterapia, leczenie anty-HER2 lub jakiegokolwiek leczenie cytotoksyczne) przed właściwym leczeniem lokalnym raka piersi. Badania, w których stosowano leczenie adjuwantowe nie były wykluczane. Nie wyodrębniono chorych na raka HER2-dodatniego. Wartość pCR jako surogatowego punktu końcowego analizowano metodą metaregresji, czyli poprzez ocenę stopnia, w jakim wielkość wpływu leczenia na pCR (*effect size* szacowany na poziomie badania pierwotnego) pozwala wyjaśnić zmienność wyni-

ku klinicznego – tj. przewidzieć wielkość efektu w zakresie długoterminowych punktów końcowych (tzw. *trial-level surrogacy*). Badany wpływ terapii na pCR (efekt), stanowiący zmienną wyjaśniającą (predyktor) w analizie regresji, zdefiniowano jako iloraz szans (OR) uzyskania pCR w grupie leczonej w porównaniu z grupą kontrolną każdego badania pierwotnego, natomiast efekt w zakresie wyników klinicznych (zmienne wyjaśniane) wyrażano w postaci HR (*hazard ratio*). Stopień (odsetek), w jakim wynik pCR pozwalał na predykcję wyniku klinicznego (DFS lub OS) wyrażany był wartością współczynnika determinacji (R^2). Wyniki przeprowadzonej metaregresji wykazały, że osiągnięcie lub brak pCR wyjaśnia jedynie około 8-9% zmienności wyników długoterminowych ($R^2=0,08$ dla DFS oraz $R^2=0,09$ dla OS). Według autorów badania takie wyniki nie uzasadniają stosowania pCR jako wyniku surogatowego dla DFS lub OS u chorych na raka piersi. Zwrócono jednak uwagę na znaczącą heterogeniczność metaanalizowanych badań i zauważono, że pCR może spełniać kryteria surrogacji w ocenie określonych terapii systemowych. Analiza w podgrupach wykazała znacznie silniejszy, niż w populacji ogólnej, związek pCR z DFS i OS, w subpopulacji chorych leczonych z zastosowaniem schematów intensywnych (*intensified/dose dense*) – w tak zdefiniowanej populacji wystąpienie lub brak pCR odpowiadało za ponad 50% zmienności w przeżyciu całkowitym ($R^2=0,57$ dla OS) i aż 80% zmienności w przeżyciu bez zdarzeń chorobowych ($R^2=0,79$ dla DFS).

Kolejną z uwzględnionych prac była metaanaliza **CTneoBC (Cortazar 2014)**. Do tego badania wtórnego włączano badania obejmujące co najmniej 200 chorych, w których mediana okresu obserwacji wyniosła co najmniej 3 lata. Uwzględniono 12 badań klinicznych, obejmujących łączną populację 11 955 pacjentek, w tym 1989 (17%) chorych na raka HER2-dodatniego. Wartość pCR jako wyniku surogatowego oceniono poprzez analizę na dwóch poziomach: (1) *responder analysis (patient-level analysis)* – porównanie wyników klinicznych (EFS i OS) pomiędzy pacjentkami, u których uzyskano pCR w porównaniu do chorych, u których nie uzyskano pCR (*responders vs non-responders*), a różnicę wyrażono wartością HR; (2) *trial-level analysis* – ocena wartości predykcyjnej wielkości efektu pCR (wyrażonego jako OR) w wyjaśnianiu zmienności efektów EFS i OS (wyrażonych jako HR zdarzenia negatywnego) na poziomie badań, z uwzględnieniem wyłącznie prób RCT; stopień w jakim wynik pCR pozwalał na predykcję wyniku klinicznego (EFS lub OS) wyrażany był wartością współczynnika determinacji (R^2), przy czym o wartości pCR jako surogatu świadczyła silna korelacja ujemna pomiędzy HR dla OS/EFS a OR dla pCR. W analizie związku pCR z wynikiem klinicznym indywidualnej chorej na raka piersi (patient-level analysis) uzyskano wyniki świadczące o istotnym związku uzyskania pCR, zdefiniowanej jako eradykacja raka zarówno z piersi jak i węzłów chłonnych (ypT0 ypN0 or ypT0/is ypN0) z EFS i OS [związek pCR z EFS dla ypT0 ypN0: HR=0,44 (95% CI: 0,39; 0,51), a dla ypT0/is ypN0: HR=0,48 (95% CI: 0,43; 0,54); związek pCR z OS dla ypT0 ypN0: HR=0,36 (95% CI: 0,30; 0,44), a dla ypT0/is ypN0: HR=0,36 (95% CI: 0,31; 0,42)]. Związek wyników klinicznych z tak zdefiniowaną pCR

(tpCR i GBG tpCR) był silniejszy niż z pCR rozumianej jako eradykacja nowotworu złośliwego w piersi (ypT0/is – bpCR), w związku z czym w dalszych analizach autorzy badania postępują się wyłącznie definicją ypT0/is ypN0. Ponadto zauważono, że związek pomiędzy pCR a wynikami długoterminowymi był silniejszy w podgrupach chorych z rozpoznaniem najbardziej agresywnych typów nowotworu piersi, tj. raka potrójnie ujemnego [związek pCR z EFS: HR=0,24 (95% CI: 0,18; 0,33); związek pCR z OS: HR=0,16 (0,11; 0,25)] oraz HER2-dodatniego HR-ujemnego raka piersi, leczonych trastuzumabem [związek pCR z EFS: HR=0,15 (95% CI: 0,09; 0,27); związek pCR z OS: HR=0,08 (95% CI: 0,03; 0,22)]. Związek pCR z wynikami klinicznymi stwierdzono także u chorych na raka HER2-dodatniego bez względu na status receptorowy [EFS: HR=0,39 (95% CI: 0,31; 0,50); OS: HR=0,34, 95% CI: 0,24; 0,47]].

Wyniki analizy wartości predykcyjnej pCR na poziomie badania (trial-level analysis) wykazały natomiast słaby związek tego punktu końcowego z EFS [$R^2=0,03$ (95% CI: 0,00; 0,25)], jak i z OS [$R^2=0,24$ (95% CI: 0,00; 0,70)] w całej populacji chorych na raka piersi leczonych w badaniach RCT. Korelacji pomiędzy pCR a wynikami klinicznymi w analizie *trial-level* nie stwierdzono również w analizach podgrup (w tym w raku HER2-dodatnim). We wnioskach autorzy badania stwierdzają, że u chorych na raka piersi, u których po leczeniu neoadjuwantowym uzyskano pCR (zdefiniowaną jako ypT0 ypN0 lub ypT0/is ypN0), obserwowane jest lepsze przeżycie, a wartość prognostyczna pCR jest wyższa w agresywnych podtypach raka. Na podstawie wyników analizy typu *trial-level* autorzy nie uznają pCR jako walidowanego surogatu poprawy EFS i OS. W dyskusji wyników zwrócono natomiast uwagę na ograniczenia analizy, które mogły wpłynąć zakłócająco na ocenę związku pomiędzy efektem w pCR a poprawą wyników klinicznych. Do potencjalnych czynników zakłócających zaliczono m.in. heterogeniczność kliniczną pacjentek (chore na różne podtypy nowotworu mogły inaczej odpowiadać na te same terapie lub mogą charakteryzować się zróżnicowanym stopniem przełożenia tej samej wielkości poprawy w pCR na poprawę przeżycia) oraz ograniczone stosowanie terapii celowanej anty-HER2 (trastuzumabu) w subpopulacji HER2-dodatniej w badaniach RCT włączonych do metaanalizy *trial-level*. Zauważono, że do metaanalizy *trial-level analysis* zakwalifikowano tylko 1 RCT, w którym oceniano efekt pCR wynikający z włączenia do terapii leku anty-HER2 (leczenie neoadjuwantowe z trastuzumabem vs leczenie neoadjuwantowe bez trastuzumabu) – badanie NOAH – i wyniki tego badania odbiegały w zakresie związku pCR z wynikami klinicznymi od badań pozostałych. Włączenie badania NOAH do metaanalizy *trial-level* znacząco wpływało na jej wyniki, działając w kierunku sugerującym istnienie korelacji pomiędzy pCR a EFS/OS. W świetle odnotowanych ograniczeń oraz znaczącej poprawy wyników długoterminowych indywidualnych pacjentek uzyskujących pCR autorzy metaanalizy wyrazili przekonanie, że uzyskanie w badaniu klinicznym nowej terapii (nowy lek dodany do terapii standardowej) wyraźnego, bezwzględnie wzrostu częstości pCR w porównaniu z samą terapią standardową w populacji ITT prawdopodobnie oznacza, że lek ten wpływa również korzystnie na długoterminową poprawę EFS i OS.

Do najnowszej z uwzględnionych metaanaliz (**Broglia 2016**) włączono 36 badań obejmujących 5768 chore na HER2-dodatniego raka piersi. Badanie to stanowiło aktualizację metaanalizy *Cortazar 2014* dla populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Podobnie jak w pracy CTneoBC ocenę wartości predykcyjnej pCR przeprowadzono na dwóch poziomach analizy (1) *patient-level*, w której jednak zamiast prostego uśredniania efektów z badań pierwotnych zastosowano modelowanie metodami statystyki Bayesa oraz (2) *trial-level* – metodyka zgodna z badaniem CTneoBC. Wnioski z analizy bazowały przede wszystkim na wynikach analizy *patient-level*, w której stwierdzono, że wystąpienie pCR w wyniku leczenia neoadjuwantowego, w porównaniu do braku pCR, związane jest ze zwiększeniem prawdopodobieństwa przeżycia bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS – *event free survival*) o 63% [HR=0,37 (95% PI : 0,32; 0,43)] i przeżycia całkowitego o 66% [HR=0,34 (95% PI: 0,26; 0,42)]. Współczynniki determinacji (R^2), określające siłę korelacji pomiędzy pCR a wynikami klinicznymi wyniosły 0,63 dla EFS i 0,29 dla OS. Według autorów pracy (wnioski) uzyskanie pCR w wyniku neoadjuwantowego leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi związane jest z istotnie dłuższym czasem do wznowy choroby lub zgonu, a związek ten jest podtrzymany także w analizie uwzględniającej wyłącznie badania RCT. Podkreślono ponadto, że siła związku pCR z przeżyciem może być zróżnicowana w zależności od ocenianej terapii, co powinno być uwzględniane w projektowaniu badań klinicznych oceniających terapie neoadjuwantowe.

Wnioski

W odniesieniu do wartości pCR jako surogatu wyników klinicznie istotnych w ogólnej populacji chorych na raka piersi wyniki opublikowanych metaanaliz są zróżnicowane, w zależności od zakresu włączonych badań pierwotnych i przyjętego kryterium (metodyki) oceny wartości prognostycznej. Analizy badające związek uzyskania pCR z wynikiem długoterminowym na poziomie indywidualnym (*Kong 2011*, CTneoBC – *responder analysis*) wykazywały, że pacjentki, u których uzyskano pCR również istotnie częściej uzyskują korzystny wynik długoterminowy. Z kolei w przypadku analiz badających związek pomiędzy wielkością wpływu leczenia na prawdopodobieństwo pCR a wielkością wpływu na hazard długoterminowego punktu końcowego obserwowalną na poziomie badania (*Berruti 2014*, CTneoBC – *trial level analysis*) wskazywały na słaby związek pomiędzy pCR a wynikami klinicznymi w przypadku włączania do metaanalizy wszystkich badań/chorych, bez względu na agresywność nowotworu i rodzaj stosowanego leczenia. Jednocześnie w każdej z prac dokonujących analizy typu *trial-level* analizy podgrup wykazywały, że związek pCR z wynikami klinicznie istotnymi może w istotnym stopniu zależeć od typu/agresywności raka piersi (silniejszy związek w podtypach agresywnych), jak i rodzaju stosowanej terapii (silniejszy związek u chorych leczonych schematami intensywnymi/*dose dense*). Można przy tym zauważyć, że grupy pacjentek wyróżnione ze względu inten-

sywność terapii mogą być w znacznym stopniu tożsame z grupami wyodrębnianymi na podstawie agresywności nowotworu, można bowiem przypuszczać, że terapie o większej intensywności badano w populacjach chorych gorzej rokujących, w tym z rozpoznaniem bardziej agresywnych nowotworów.

Z punktu widzenia oceny efektywności klinicznej wnioskowanej technologii najważniejsze znaczenia ma związek pCR z wynikami istotnymi klinicznie w populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi.

W metaanalizie *CTneoBC* korelacja odpowiedzi patologicznej z EFS oraz OS była najsilniejsza w subpopulacji chorych na nowotwór HER2-dodatni z ujemnym statusem receptorowym (wśród wszystkich analizowanych podtypów), a silny związek pCR z wynikami istotnymi klinicznie potwierdzono również w całej populacji chorych na raka HER2-dodatniego, bez względu na status receptora hormonalnego. Analiza typu *trial-level* dla podgrupy HER2-dodatniej miała wiarygodność ograniczoną ze względu na włączenie do tej analizy tylko 1 RCT badającej efekt terapii celowanej anty-HER2 względem standardowej chemioterapii, niemniej również w tym przypadku autorzy metaanalizy zwracają uwagę na silny wpływ tego badania (NOAH) na wynik całościowy – w kierunku sugerującym surogację również na poziomie *trial-level*.

Najbardziej aktualne badanie oceniające wartość prognostyczną pCR, jednocześnie uwzględniające najszerszy zakres dowodów naukowych dla chorych na raka HER2-dodatniego, stanowi metaanaliza *Broglia 2016*. Z tego względu wyniki tej metaanalizy są kluczowe dla wniosków z własnej analizy walidacji pCR. W badaniu *Broglia 2016* wykazano, że uzyskanie pCR po leczeniu neoadjuwantowym u chorej na HER2-dodatniego raka piersi wiąże się z istotnie dłuższym czasem do wznowy choroby lub zgonu. Według autorów cytowanej pracy, u chorych na HER2-dodatniego raka piersi uzyskanie pCR może stanowić najwcześniejszy dostępny wynik pozwalający na estymację długoterminowej korzyści klinicznej. Punkt końcowy w postaci pCR może być zatem stosowany w ocenie efektywności klinicznej nowych terapii neoadjuwantowych, przy czym w projektach badań należy brać pod uwagę możliwe zróżnicowanie wartości prognostycznej tego wyniku w zależności od typu stosowanej terapii.

Co istotne, wniosek o wykazanej wartości pCR jako surogatu korzyści klinicznej jest spójny z wytycznymi urzędów rejestracji leków - *European Medicines Agency (EMA)* i *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, które zostały sformułowane na podstawie prac wcześniejszych niż *Broglia 2016* (ze względu na czas publikacji), głównie na podstawie finansowanej przez FDA pracy *CTneoBC*. Zgodnie z zaleceniami tych agencji, w przypadku nowotworów piersi o wysokim ryzyku nawrotu, do których niewątpliwie należy rak piersi HER2-dodatni, korzystne (m.in. umożliwiające szybszy dostęp do innowacyjnych terapii) i zalecane jest prowadzenie przedrejestracyjnej oceny efektywności terapii neoadjuwantowych z zastosowaniem punktów końcowych, których ocena jest możliwa w krótszym okresie obserwacji, niż konwencjonalna ocena wyników takich jak OS lub EFS. Obie agencje wskazują, że

w sytuacjach odpowiadających analizowanemu problemowi decyzyjnemu (rak piersi wysokiego ryzyka nawrotu, ocena terapii dodanej do leczenia standardowego, lek o znanym mechanizmie działania) właściwym punktem końcowym jest całkowita odpowiedź patologiczna, zdefiniowana jako eradykacja złośliwego nowotworu z gruczołu piersiowego i węzłów chłonnych (EMA 2015, FDA 2014).

W związku z powyższym można stwierdzić, że przeprowadzona walidacja wykazała zasadność oparcia analizy klinicznej wnioskowanej terapii (pertuzumabu, jako leczenia dodanego do aktualnej terapii standardowej) na wyniku oceny zastępczego punktu końcowego w postaci całkowitej odpowiedzi patologicznej, w populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi o wysokim ryzyku nawrotu. W analizie klinicznej należy dążyć do oceny pCR zdefiniowanej jako brak nowotworu złośliwego lub brak nowotworu w gruczole piersiowym i węzłach chłonnych (tpCR lub GBG tpCR).

Tabela 21. Przeglądy systematyczne oceniające związek odpowiedzi patologicznej (pCR) z istotnie klinicznymi punktami końcowymi badań klinicznych dotyczących terapii neoadjuwantowych w leczeniu raka piersi.

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Kong 2011	Ocena związku odpowiedzi patologicznej (pCR) w wyniku stosowania terapii neoadjuwantowych (NAC) raka piersi z istotnymi klinicznymi punktami końcowymi.	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Projekt otrzymał wsparcie od następujących instytucji: Programme for New Century Ex4cellent Talents in University, Key Project of Chinese Ministry of Education, National Natural Science Foundation of China, Independent Innovation Foundation of Shandong University.	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u> Wyszukiwanie w bazie PubMed. Zakres czasowy wyszukiwania: styczeń 1985 – listopad 2010. Uwzględniono: publikacje w języku angielskim. <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie NAC przed leczeniem lokoregionalnym raka piersi • prezentacja wyników dotyczących odpowiedzi pełnej (pCR) oraz częściowej (pPR) • prezentacja wyników dotyczących punktów końcowych (OS, DFS, PFS) wraz z wartością p. • sprecyzowana definicja pCR <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie jakiegokolwiek formy terapii adjuwantowej (pooperacyjnej) • publikacje zawierające wyniki innych opublikowanych badań <u>Przegląd systematyczny z metaregacją:</u>	Włączono 16 badań klinicznych. N pacjentów: 3775	<u>Związek pCR z OS:</u> OR = 3,44 (95%CI: 2,45-4,84) – analizą objęto 11 badań raportujących OS. Nie wykazano heterogeniczności badań. <u>Związek pCR z DFS:</u> OR = 3,41 (95%CI: 2,54-4,58) – analizą objęto 12 badań raportujących DFS. Nie wykazano heterogeniczności badań. <u>Związek pCR z EFS:</u> OR = 2,45 (95%CI: 1,59-3,80) – analizą objęto 4 badania raportujące EFS. Nie wykazano heterogeniczności badań.	Analizowaną populacją były chore na raka piersi otrzymujące leczenie neoadjuwantowe (NAC). W analizie nie wydzielono podgrupy związanej ze statusem HER2. Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że pCR jest wskaźnikiem prognostycznym dla OS, DFS oraz EFS. Pacjentki, u których w skutek NAC udaje się osiągnąć pCR wykazują lepsze wskaźniki oceny długoterminowej.
Berruti 2014	Ocena znaczenia odpowiedzi patologicznej (pCR) na skutek terapii neoadjuwantowych (NAC) jako surrogatu istotnych klinicznie punktów końcowych (OS oraz DFS).	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Projekt otrzymał finansowe wsparcie od A. Berrutiego.	<u>Przegląd systematyczny z metaregacją:</u> Wyszukiwanie w bazie Medline oraz katalogach abstraktów konferencyjnych. Nie zastosowano kryteriów językowych wyszukiwania. Data ostatniego wyszukiwania: 13 marca 2013. Uwzględniono abstrakty konferen-	Włączono 29 badań: N pacjentów: 14 641	<u>Związek pCR z DFS:</u> $R^2 = 0,08$ (95% CI: 0-0,47; $p=0,12$) Wykazano niewielki związek obu wskaźników, wynik NS. <u>Związek pCR z OS:</u> $R^2 = 0,09$ (95% CI: 0,01-0,41; $p=0,11$) Wykazano niewielki związek obu wskaźników, wynik NS.	Ocenianą populacją była grupa pacjentek otrzymujących NAC przed leczeniem lokoregionalnym rak piersi. W analizie niewydzielono podgrupy związanej ze statusem HER2. Metaregresja wykazała niewielki wpływ pCR na długoterminowe punkty końcowe.

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Cortazar 2014	<p>✓ Ocena związku odpowiedzi patologicznej (pCR) oraz długoterminowych punktów końcowych (OS, DFS, EFS) w leczeniu chorych na raka piersi;</p> <p>✓ Określenie definicji pCR najlepiej korelującej z odpowiedzią długo-</p>	<p>Autorzy zgłosili konflikt interesów.</p> <p>Projekt sfinansowano ze środków <i>US Food and Drug Administration (FDA)</i>.</p>	<p>cyjne w okresie: 2008 – 2012.</p> <p>Kryteria włączenia do przeglądu:</p> <p>RCT oceniające NAC lub terapie celowane anty-HER2 lub leczenie cytotoksyczne stosowane jako leczenie neoadjuwantowe</p> <p>prezentacja wyników dotyczących pCR oraz istotnych klinicznie punktów końcowych w różnych ramionach próby</p> <p>określenie definicji pCR, opartej na badaniu histologicznym</p> <p>Kryteria wykluczenia z przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania oceniające terapię endokrynologiczną • badania porównujące leczenie neoadjuwantowe oraz adjuwantowe. <p>Badania, w których stosowano także leczenie adjuwantowe nie były wykluczane.</p> <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą (pooled analysis)</p> <p>Wyszukiwanie w bazach: PubMed, Medline, Embase.</p> <p>Zakres czasowy wyszukiwania: 1 stycznia 1990 – 1 sierpień 2011.</p> <p>Kryterium włączenia do przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczebność powyżej 200 pacjentów • RCT • pierwotny rak piersi leczony przedoperacyjną chemioterapią, z następowym zabiegiem 	<p>Włączono 12 badań klinicznych:</p> <p>Analizę na poziomie patient-level objęto 11 955 pacjentów.</p> <p>Analizę na poziomie trial-level objęto 9440 pacjentów.</p>	<p>Analiza związku poszczególnych definicji pCR zarówno z OS jak i DFS nie wykazała zależności.</p> <p>Wykazano korelację pCR oraz OS / DFS w podgrupach, gdy porównywano standardowe dawkowanie chemioterapii (<i>standard dose regimens</i>) z intensyfikacją schematów (<i>intensified/dose-dense regimens</i>).</p> <p>W podgrupie HER2 dodatnich całkowitą odpowiedź patologiczną części obserwowano w przypadku guzów o ujemnych statusie receptorów hormonalnych (w porównaniu do tych z dodatnim statusem tychże) oraz w grupie otrzymującej trastuzumab.</p> <p>Wykazano związek między pCR (analiza ogólna w populacji chorych z dodatnim statusem receptorowym oraz HER2 ujemnym):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EFS (HR = 0,49, 95% CI:0,33; 0,71) 	<p>Autorzy nie zalecają stosowania pCR jako surrogatu istotnych klinicznie punktów końcowych w badaniach klinicznych. Związek pCR z wynikami klinicznymi był silniejszy w podgrupach chorych leczonych intensywnymi schematami NAC.</p> <p>Ocenianą populacją była grupa chorych na raka piersi poddanych NAC.</p> <p>Wyodrębniono podgrupę HER2-dodatnią.</p> <p>Wykazano wartość prognostyczną pCR w podgrupach nowotworów bardziej agresywnych.</p> <p>Na poziomie badania pCR nie uznano za walidowany surrogat EFS i OS.</p>

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>terminową; ✓ Określenie subgrup molekularnych związanych z najlepszą odpowiedzią patologiczną przekładających się na odpowiedzi długoterminowe</p>		<p>operacyjnym</p> <ul style="list-style-type: none"> dostępność wyników dotyczących odpowiedzi patologicznej (pCR), OS, EFS mediana czasu obserwacji powyżej 3 lata <p><u>Kryterium wykluczenia danych z przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wykluczone dane chorych poddanych leczeniu pooperacyjnemu oraz HER2 ujemnych nie rozpoczęcie właściwego leczenia neoadjuwantowego 		<ul style="list-style-type: none"> OS (HR = 0,43, 95%CI: 0,23; 0,71) <p>Wykazano silniejszy związek pCR oraz wyników długoterminowych w grupie chorych z guzami wysokozróżnicowanymi niż z tymi mniej zróżnicowanymi.</p> <p>Wykazano związek pCR z wynikami odpowiedzi długoterminowej w grupie HER2 dodatniej bez względu na status receptorów hormonalnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> EFS: HR = 0,39 (95% CI: 0,31; 0,50) OS: HR: 0,34 (95%CI: 0,24; 0,47) <p>Wykazano silny związek pCR z odpowiedzią długoterminową w grupie w podgrupie hormono-ujemnej.</p> <ul style="list-style-type: none"> EFS: HR = 0,25 (95%CI: 0,18; 0,34) OS: HR = 0,19 (95%CI: 0,12; 0,31). <p>Najsilniejszy związek pCR z odpowiedziami długoterminowymi obserwowano w grupie pacjentów HER2 dodatnich, z ujemnym statusem receptorów hormonalnych, którzy otrzymywali trastuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> EFS: HR = 0,15 (95%CI 0,09; 0,27) OS: HR = 0,08 (95%CI 0,03; 0,22) <p><u>Związek pCR z EFS:</u></p> <p>R² = 0,03 (95%CI 0,00; 0,25)</p> <p><u>Związek pCR z OS:</u></p> <p>R² = 0,24 (95%CI 0,00; 0,70)</p> <p>Uzyskano związek pCR w zależności od sposobu jej określenia z oceną długoterminową.</p> <ul style="list-style-type: none"> 22% (95% CI 21 – 22) dla ypT0/is 18% (95%CI: 17 – 19) dla ypT0/is ypN0 13% (12–14) dla ypT0 ypN0. 	

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Broglia 2016	Ocena użyteczności pCR jako surrogatowego punktu końcowego w terapiach neoadjuwantowych anty-HER2	Autorzy zgłosili konflikt interesów. Badanie powstało przy wsparciu firmy Roche Canada.	<p>Wyszukiwanie w bazie MEDLINE, Embase oraz Northern Light Life Sciences Conference Abstracts. Zakres czasowy: 1 stycznia 1999 – grudzień 2014.</p> <p>Wyszukiwano jedynie badań z udziałem ludzi.</p> <p>Uwzględniono RCT oraz badania kohortowe.</p> <p>Kryteria włączenia do przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> rak piersi HER2 dodatni w stadium zaawansowania I-III stosowanie terapii neoadjuwantowej badania randomizowane lub jednoramienne raportowanie wyników zarówno pCR jak i EFS <p>Kryteria wykluczenia z przeglądu:</p> <p>Nie określono kryteriów wykluczenia.</p>	<p>Włączono 12 badań klinicznych.</p> <p>Analizą na poziomie <i>trial-level</i> objęto 9440 pacjentów.</p> <p>Analizą na poziomie <i>patient-level</i> objęto 5768 pacjentów.</p>	<p>Analiza ogólna</p> <p>związek pCR z EFS: HR = 0,37 (95% PI: 0.32; 0.43)</p> <p>związek pCR z OS: HR = 0,34 (95% PI: 0,26; 0,42)</p> <p>Analiza podgrup</p> <p>związek pCR z EFS jest większy w przypadku grupy z ujemnym statusem receptotów [HR = 0.29 (95% PI, 0,24 – 0,36)] w porównaniu z chorymi z ujemnym statusem receptorowym [HR = 0,52(95% PI, 0,40 - 0.66)]</p> <p>silniejszy związek pCR z EFS w grupie stosującej terapię any-HER2 jako neoajuwant [HR = 0,35 (95% PI, 0,30-0,40)] w porównaniu z grupą nie stosującą takiego leczenia HR = 0.45 (95% PI, 0.35-0.57).</p>	<p>W badaniu uwzględniono populację chorych na raka HER2-dodatniego. Metaanaliza ta była aktualizacją pracy <i>Cortazar 2014</i>. Badanie to stanowi największą metanalizę badań dotyczących terapii neoadjuwantowych raka piersi HER2 dodatniego. Wykazano, że w tej populacji, wystąpienie pCR w wyniku leczenia neoadjuwantowego, w porównaniu do braku pCR, związane jest ze zwiększeniem prawdopodobieństwa EFS i OS.</p>

1.9. Zakres analiz

1.9.1. Analiza efektywności klinicznej

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu w leczeniu raka piersi HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego, zapalnego oraz wczesnego z wysokim ryzykiem nawrotu zostanie przeprowadzona analiza kliniczna, zgodna z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

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

Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań nakłada obowiązek uwzględnienia w analizie klinicznej badań pierwotnych, w których charakterystyka ocenianej interwencji i populacji są zgodne z wnioskowaną. Wytyczne AOTMiT dopuszczają natomiast poszerzenie zakresu przedstawianych dowodów naukowych, jeżeli jest to merytorycznie uzasadnione. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT rodzaj włączanych badań zależy od rodzaju przeprowadzanej analizy (AOTMiT 2016, s. 8). Do analizy skuteczności należy „włączać przede wszystkim dane najwyższej jakości” (AOTMiT 2016, s. 14), powinny one jednak dotyczyć zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Zakres oceny bezpieczeństwa powinien należeć „dostosować do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej” (AOTMiT 2016, s. 26), w związku z czym zakres ten „często (...) wymaga rozszerzenia”, m.in. w przypadku technologii innowacyjnych (AOTMiT 2016, s. 27). Rozszerzenie kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego może dotyczyć populacji, interwencji, jak i metodyki włączonych badań (AOTMiT 2016, s. 27).

W odniesieniu do rozpatrywanego problemu decyzyjnego uznano, że innowacyjność ocenianej technologii medycznej oraz zróżnicowanie wyników ocen przeprowadzonych przez zagraniczne agencje HTA uzasadnia poszerzenie zakresu dowodów naukowych w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa neoadjuwantowego pertuzumabu, poza badania RCT z porównaniem *head-to-head*.

W związku z omówionymi wyżej wymogami prawnymi i zaleceniami merytorycznymi, kryteria włączenia do analizy klinicznej sformułowano zarówno dla podstawowej analizy porównującej wnioskowaną interwencję z refundowanym komparatorem (analiza spełniająca wymogi rozporządzenia), jak i dla analiz uzupełniających (poszerzone kryteria włączenia). Kryteria selekcji sformułowano także dla wymaganego rozporządzeniem przeglądu informacji publikowanych przez urzędy rejestracji leków oraz inne źródła danych do oceny bezpieczeństwa (innych niż badania pierwotne). Zestawienie kryteriów włączenia/wykluczenia w schemacie PICOS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Schemat PICOS dla przeglądu badań pierwotnych i dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

Parametr	Kryteria włączenia
Porównawcza analiza wnioskowanej interwencji z wybranym komparatorem	
Populacja (P)	chore na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (średnica guza powyżej 20 mm)
Interwencja (I)	pertuzumab w zalecanym schemacie dawkowania, w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym (przedoperacyjnym)
Komparatory (C)	leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) bez udziału pertuzumabu - trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią
Punkty końcowe (O)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS – <i>overall survival</i>) • przeżycie bez progresji (PFS – <i>progression-free survival</i>; EFS – <i>event-free survival</i>) • przeżycie bez wznowy (DFS – <i>disease-free survival</i>) • całkowita odpowiedź patologiczna (pCR – <i>pathological complete response</i>) • odpowiedź kliniczna – całkowita (CR – <i>complete response</i>) i co najmniej częściowa (CR + PR – <i>partial response</i>), czas do odpowiedzi • zabieg oszczędzający • bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, najczęściej występujące, poważne, ciężkie, zdarzenia specjalnej uwagi np. kardiotoksyczność, prowadzące do jego wycofania leczenia) • jakość życia
Metodyka badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją (RCT) • badania pragmatyczne z randomizacją • badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją)
Inne	<p>Typ doniesień: publikacje (artykuły pełnotekstowe); materiały konferencyjne i inne źródła niepublikowane - wyłącznie jeżeli będą zawierały dodatkowe (nie uwzględnione w publikacjach) wyniki badań opublikowanych.</p> <p>Język: angielski lub polski.</p> <p>Wykluczeniu podlegają badania: niepublikowane, badania bez grup kontrolnych lub z nieprawidłową grupą kontrolną, przeprowadzone w populacji chorych na raka z przerzutami odległymi, w których leczenie neoadjuwantowe nie obejmowało trastuzumabu lub chemioterapii lub chemioterapia obejmowała lek eksperymentalny albo nierefundowany.</p>
Analizy uzupełniające (poszerzone kryteria włączenia)	
Populacja (P)	chore na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium (brak warunku wysokiego ryzyka nawrotu)
Interwencja (I)	pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym (brak warunku zalecanego dawkowania pertuzumabu)
Komparatory (C)	dowolna grupa kontrolna, brak grupy kontrolnej

Parametr	Kryteria włączenia
Punkty końcowe (O)	takie same, jak w analizie podstawowej
Metodyka badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z/bez randomizacji, z/bez grupy kontrolnej • badania pragmatyczne z/bez randomizacji, z/bez grupy kontrolnej • badania obserwacyjne • badania typu seria przypadków - dotyczące bezpieczeństwa
Inne	<p>Typ doniesień: publikacje (artykuły pełnotekstowe).</p> <p>Język: takie same, jak w analizie podstawowej.</p> <p>Wykluczeniu podlegają badania: niepublikowane, przeprowadzone w populacji chorych na raka z przerzutami odległymi, w których leczenie neoadjuwantowe nie obejmowało trastuzumabu lub chemioterapii lub chemioterapia obejmowała lek eksperymentalny albo nierefundowany.</p>
Dodatkowe źródła do oceny bezpieczeństwa (poza badaniami)	
Populacja (P)	chore na HER2-dodatniego raka piersi
Interwencja (I)	leczenie systemowe z udziałem pertuzumabu
Komparatory (C)	nie dotyczy (źródła nie są badaniami)
Punkty końcowe (O)	wyniki oceny i monitoringu bezpieczeństwa prowadzonej po dopuszczeniu leku do obrotu
Metodyka badań (S)	nie dotyczy (źródła nie są badaniami)
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne oraz innych komunikatów i analiz dotyczących oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) ○ Europejska Agencja Leków (EMA) ○ Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) • dane zawarte w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków: <ul style="list-style-type: none"> ○ EudraVigilance (EMA) ○ VigiAccess™ (WHO Uppsala Monitoring Center) • raporty okresowe o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (PSUR) - jeżeli zostaną udostępnione przez Zleceniodawcę

Poza przeglądem danych pierwotnych analiza kliniczna będzie obejmować przegląd opublikowanych badań wtórnych o najwyższej wiarygodności – przeglądów systematycznych (kryteria wg Cook 1997), w których ocenie poddano skuteczność lub bezpieczeństwo pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym HER2-dodatniego raka piersi (kryteria populacji i interwencji zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych).

1.9.2. Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego *Perjeta*® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia nieprzerzutowego

raka piersi ujawniają się w ciągu całego życia chorego chorej (AOTMiT 2016). W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi interwencjami komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu *Perjeta*® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. Przeprowadzenie analizy z perspektywy społecznej będzie możliwe jedynie w przypadku dostępności wiarygodnych danych możliwych do wykorzystania w stanach wyróżnionych w przebiegu życia pacjentki z rozważanej populacji.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, należy rozważyć uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa). Przeprowadzenie analizy z uwzględnieniem kosztów pośrednich i perspektywy społecznej będzie możliwe jedynie w przypadku dostępności wiarygodnych danych możliwych do przyjęcia w stanach choroby/zdrowia wyróżnionych w przebiegu życia pacjentki z rozważanej populacji.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania pertuzumabu we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ

02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) (AOTMiT 2016).

1.9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji preparatu Perjeta® w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia pertuzumabem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych według wnioskowanych warunków; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Perjeta® w wykazie leków refundowanych stosowanych we wnioskowanym programie lekowym.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem leku Perjeta®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego z wysokim ryzykiem nawrotu, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

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

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

2. Piśmiennictwo

- Agarwal 2014** Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2014;149(3):267-74.
- AGO 2016** Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Neoadjuvant (Primary) Systemic Therapy. Dostępne online pod adresem: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/en/2016E%2012_Neoadjuvant%20%28Primary%29%20Systemic%20Therapy.pdf
Data ostatniego dostępu: 12 marca 2017 r.
- AHS 2014** Alberta Health Services. Clinical Practice Guideline BR-015. Version 1. Neo-Adjuvant (Pre-Operative) Therapy for Breast Cancer - General Considerations. Effective Date: December, 2014. Dostępne online pod adresem: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-br015.pdf>
Data ostatniego dostępu: 12 marca 2017 r.
- Allemani 2012** Allemani C, Sant M, Weir HK, Richardson LC, Baili P, Storm H, Siesling S, Torrella-Ramos A, Voogd AC, Aareleid T, Ardanaz E, Berrino F, Bielska-Lasota M, Bolick S, Cirilli C, Colonna M, Contiero P, Cress R, Crocetti E, Fulton JP, Grosclaude P, Hakulinen T, Izarzugaza MI, Malmström P, Peignaux K, Primic-Žakelj M, Rachtan J, Safaei Diba C, Sánchez M-J, Schymura MJ, Shen T, Traina A, Tryggvadottir L, Tumino R, Velten M, Vercelli M, Wolf HJ, Woronoff A-S, Wu X, Coleman MP. Breast cancer survival in the US and Europe: a CONCORD high-resolution study. *Int. J. Cancer* 2013;132(5):1170-1181.
- AOTiM 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
Data ostatniego dostępu: 12 marca 2017 r.
- AOTMiT 104/2015** Rekomendacja nr 104/2015 z dnia 30 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Perjeta (pertuzumab) 420 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 14 ml, stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.
- AOTMiT 165/2015** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 165/2015 z dnia 28 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Perjeta (pertuzumab), kod EAN 5902768001006, we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka piersi.
- AOTMiT 178/2013** Rekomendacja nr 178/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 amp. a 14 ml, kod EAN: 5902768001006.
- AOTMiT 262/2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie oceny leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu zaawansowanego raka piersi.
- ASCO 2016** American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(6):611.
- AWMSG 2016** Pertuzumab (Perjeta®) Reference No. 1373. Appraisal information pertuzumab (Perjeta®) 420 mg concentrate for solution for infusion. Dostęp online pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1373>
Data ostatniego dostępu: 12 marca 2017

- Barron 2009** Barron JJ, Cziraky MJ, Weisman T, Hicks DG. HER2 testing and subsequent trastuzumab treatment for breast cancer in a managed care environment. *Oncologist*. 2009 Aug;14(8):760-8.
- Berruti 2014** Berruti A, Amoroso V, Gallo F, Bertaglia V, Simoncini E, Pedersini R, Ferrari L, Bottini A, Bruzzi P, Pia Sormani M. Pathologic Complete Response As a Potential Surrogate for the Clinical Outcome in Patients With Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy: A Meta-Regression of 29 Randomized Prospective Studies. *J Clin Oncol* 32:3883-3891. © 2014 by American Society of Clinical Oncology.
- Bilous 2012** Bilous M, Morey AL, Armes JE, Bell R, Button PH, Cummings MC, Fox SB, Francis GD, Waite B, McCue G, Raymond WA, Robbins PD, Farshid G. Assessing HER2 amplification in breast cancer: findings from the Australian In Situ Hybridization Program. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jul;134(2):617-24.
- Bloom 1964** Bloom HGJ. The natural history of untreated breast cancer. *Ann NY Acad Sci* 1964; 114:747-754.
- Bogusławski 2014** Bogusławski S, Smaga A. Ile kosztuje pacjentki zaawansowana choroba nowotworowa – rak piersi? Seminarium „Innowacje w leczeniu raka piersi – ocena dostępności w Polsce”. Warszawa, 17 stycznia 2014.
Dostęp online pod adresem: <http://docplayer.pl/4673360-Ile-kosztuje-pacjentki-zaawansowana-choroba-nowotworowa-rak-piersi-seminarium-innowacje-w-leczeniu-raka-piersi-ocena-dostepnosci-w-polsce.html>
Data ostatniego dostępu: 06 marca 2017 r.
- Brębowicz 2011** Brębowicz E. Wybrane czynniki prognostyczne i predykcyjne u młodych kobiet chorych na raka piersi. Poznań 2011.
Dostępne online pod adresem: <http://www.wbc.poznan.pl/Content/185244/index.pdf>
Data ostatniego dostępu: 07 marca 2017 r.
- Broglio 2016** Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, Boileau JF, Brezden-Masley C, Chia S, Dent S, Gelmon K, Paterson A, Rayson D, Berry DA. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2016 Feb 25.
- Buchholz 2015** Buchholz TA, Mittendorf EA, Hunt KK. Surgical Considerations After Neoadjuvant Chemotherapy: Breast Conservation Therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2015;2015(51):11-4.
- CADTH 2015** Final Recommendation for Pertuzumab (Perjeta) for Neoadjuvant Breast Cancer pERC Meeting: April 17, 2015; pERC Reconsideration Meeting: July 2, 2015 © 2015 pCODR | PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW. Dokument dostępny online: <https://www.cadth.ca/perjeta-or-perjeta-herceptin-combo-pack-neoadjuvant-breast-cancer-details>
Data ostatniego dostępu: 25 lutego 2017 r.
- Cancer Institute 2013** Informacje zawarte pod adresem online: <https://www.cancer.gov/>
Data ostatniego dostępu: 12 marca 2017 r.
- Chaggar 2006** Chaggar AB, Middleton LP, Sahin AA, Dempsey P, Buzdar AU, Mirza AN, Ames FC, Babiera GV, Feig BW, Hunt KK, Kuerer HM, Meric-Bernstam F, Ross MI, Singletary SE. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 2006;243(2):257.
- Chen 2016** Chen W.Y., Factors that modify breast cancer risk in women.
Dostęp online pod adresem: https://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-men?source=search_result&search=breast%20cancer%20etiology&selectedTitle=1~150

Data ostatniego dostępu: 26 lutego 2017 r.

- Chmielik 2011** Chmielik E, Olszewski P. Raport patologiczny raka sutka po przedoperacyjnej chemioterapii. Pol J Pathol 2011; 4 (suplement 4): S34-S35.
- ChPL Perjeta 2016** Charakterystyka Produktu Leczniczego Perjeta. Data ostatniej aktualizacji: 20 października 2016 r.
Dostępne on-line pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002547/human_med_001628.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 12 marca 2017 r.
- Christinat 2012** Christinat A, Pagani O. Fertility after breast cancer. Maturitas. 2012;73(3):191-6.
- Chung 2003** Chung CT, Carlson RW. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer. Oncologist. 2003;8(6):514-20.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997, 126, 5: 376-80.
- Cortazar 2014** Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N5, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014;384(9938):164-72.
- Cortazar 2015** Cortazar P, Geyer C. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. Ann Surg Oncol (2015) 22:1441–1446.
- Crone 2002** Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. Nat Med 2002; 8:459.
- Daland 1927** Daland EM. Untreated cancer of the breast. Surg. Gynecol. Obstet. 1927; 44: 264.
- Dawood 2010** Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. J Clin Oncol. 2010 Jan 1;28(1):92-8.
- Dawood 2011** Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA, Dirix LY, Levine PH, Lucci A, Krish-namurthy S, Robertson FM, Woodward WA, Yang WT, Ueno NT, Cristofanilli M. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. Ann Oncol. 2011;22(3):515.
- Dębski 2011** Dębski R. Najnowsze doniesienia na temat bezpieczeństwa terapii hormonalnej dla gruczołu piersiowego. Przegląd Menopauzalny. 2011;5:351-356.
- Didkowska 2009** Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2009.
- Didkowska 2013** Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory piersi w Polsce i Europie — populacyjny punkt widzenia. NOWOTWORY Journal of Oncology 2013, volume 63, number 2, 111–118.
- EMA 2015** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 17 December 2015, EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2.
Dokument dostępny online:
www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId

d=WC500201945

Ostatni dostęp w dniu 27.02.2017 r.

- ESMO 2015** Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v8-30.
- ESMO 2017** Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre' F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya G, Biganzoli L, Cardoso MJ, Carey L, Corneliussen-James D, Curigliano G, Dieras V, El Saghir N, Eniu A, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Gennari A, Harbeck N, Hudis C, Kaufman B, Krop I, Mayer M, Meijer H, Mertz S, Ohno S, Pagani O, Papadopoulos E, Peccatori F, Penault-Llorca F, Piccart MJ, Pierga JY, Rugo H, Shockney L, Sledge G, Swain S, Thomssen C, Tutt A, Vorobiof D, Xu B, Norton L, Winer E. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology* 28: 16-33, 2017.
- ESO-ESMO 2014** Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Blackwell KL, Cardoso MJ, Cufer T, El Saghir N, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Giordano SH, Gligorov J, Goldhirsch A, Harbeck N, Houssami N, Hudis C, Kaufman B, Krop I, Kyriakides S, Lin UN, Mayer M, Merjaver SD, Nordström EB, Pagani O, Partridge A, Penault-Llorca F, Piccart MJ, Rugo H, Sledge G, Thomssen C, Van't Veer L, Vorobiof D, Vrieling C, West N, Xu B, Winer E. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)†. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1871-88.
- ESO-EUFSOMA 2016** Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Bar-Meir E, Fallowfield L, Fenlon D, Friedman E, Gelmon K, Gentilini O, Geraghty J, Harbeck N, Higgins S, Loibl S, Moser E, Peccatori F14, Raanani H, Kaufman B, Cardoso F. Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). *Breast.* 2016;26:87-99.
- EUSOMA 2012** Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, Gentilini O, Peccatori F, Fourquet A, Delaloge S, Marotti L, Penault-Llorca F, Kotti-Kitromilidou AM, Rodger A, Harbeck N; European Society of Breast Cancer Specialists. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48(18):3355-77.
- EUSOMA-SIOG 2012** Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, Reed M, Ciatto S, Voogd AC, Brain E, Cutuli B, Terret C, Gosney M, Aapro M, Audisio R. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol.* 2012;13(4):e148-60.
- FDA 2014** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. October 2014. Dokument dostępny online: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm305501.pdf>
Ostatni dostęp w dniu 27.02.2017 r.
- Ferretti 2007** Ferretti G, Felici A, Papaldo P, Fabi A, Cognetti F. HER2/neu role in breast cancer: from a prognostic foe to a predictive friend. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Feb;19(1):56-62.
- Forber 1931** Forber JE. Incurable cancer. *Rep. Publ. Hlth. Med. Subj.* 1931; no. 66. H.M.S.O. London, England.
- Galmarini 2015** Galmarini CM, Tredan O, Galmarini FC. Survivorship in untreated breast cancer patients. *Med Oncol.* 2015 Feb;32(2):466.
- Gianni 2016** Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzu D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. 5-year analysis of

neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6):791-800.

- GLOBOCAN 2012** WHO. International Agency for Research on Cancer. Breast Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Dostępne online pod adresem: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=breast
Data ostatniego dostępu: 07 marca 2017 r.
- Greenwood 1926** Greenwood M. The natural history of cancer. *Rep. Publ. Hlth. Med. Subj.* 1926; no. 33. H.M.S.O. London, England.
- Hammod 2015** Hammond ME, Hicks DG. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing Clinical Practice Guideline Upcoming Modifications: Proof That Clinical Practice Guidelines Are Living Documents. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(8):970-1.
- HAS 2016** HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique Avis Post Audition. PERJETA 420 mg, solution à diluer pour perfusion. L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 20 avril 2016 a fait l'objet d'une audition le 6 juillet 2016. Dokument dostępny online: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2658570/en/perjeta
Data ostatniego dostępu: 25 lutego 2017 r.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Hsu 2013** Hsu T, Ennis M, Hood N, Graham M, Goodwin PJ. Quality of life in long-term breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2013 Oct 1;31(28):3540-8.
- Hylton 2016** Hylton NM, Gatsonis CA, Rosen MA, Lehman CD, Newitt DC, Partridge SC, Bernreuter WK, Pisano ED, Morris EA, Weatherall PT, Polin SM, Newstead GM, Marques HS, Esserman LJ, Schnall MD, ACRIN 6657 Trial Team and I-SPY 1 TRIAL Investigators. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Functional Tumor Volume by MR Imaging Predicts Recurrence-free Survival-Results from the ACRIN 6657/CALGB 150007 I-SPY 1 TRIAL. *Radiology.* 2016 Apr;279(1):44-55.
- IQWiG 2016** IQWiG Reports – Commission No. A15-34 Pertuzumab (new therapeutic indication) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Extract of dossier assessment A15-34, Version 1.0, 27 November 2015.x Dokument dostępny online: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a15-34-pertuzumab-new-therapeutic-indication-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-dossier-assessment.6943.html>
Addendum: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a16-01-pertuzumab-addendum-to-commission-a15-34.7183.html>
Data ostatniego dostępu: 25 lutego 2017 r.
- Jagiello-Gruszfeld 2016** Jagiełło-Gurszfeld A, Gątecki J, Olszewski W, Nagadowska M. Miejscowo zaawansowany rak piersi – diagnostyka i leczenie. *Ginekologia po Dyplomie* 2016, 01. Dostęp online pod adresem: <https://podyplomie.pl/ginekologia/20673,miejscowo-zaawansowany-rak-piersi-diagnostyka-i-leczenie>
Data ostatniego dostępu: 26 lutego 2017 r.
- Jakubczyk 2011** Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Warszawa 2011.
- JBCS 2016** Aihara T, Toyama T, Takahashi M, Yamamoto Y, Hara F, Akabane H, Fujisawa T, Ishikawa T, Nagai S, Nakamura R, Tsurutani J, Ito Y, Mukai H. The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guideline for systemic treatment of breast cancer, 2015 edition. *Breast Cancer, Special Feature Japanese Breast Cancer Society Guidelines* 2015; pp 1-14. Pu-

blished online: 24 February 2016 DOI 10.1007/s12282-016-0670-y.

- Jeleń 2011** Jeleń M. Diagnostyka patomorfologiczna i patomorfologiczne czynniki prognostyczne. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;15-27.
- Jhaveri 2014** Jhaveri K, Esteva F. Pertuzumab in the Treatment of HER2+Breast Cancer. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:591-598.
- Joensuu 2006** Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, Utriainen T, Kokko R, Hemminki A, Tarkkanen M, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkio S, Flander M, Helle L, Ingalsuo S, Johansson K, Jääskeläinen AS, Pajunen M, Rauhala M, Kaleva-Kerola J, Salminen T, Leinonen M, Elomaa I, Isola J; FinHer Study Investigators. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med. 2006;354(8): 809-20.
- KCE 2013** Belgian Health Care Knowledge Centre. KCE REPORT 143 – 3rd Edition. Breast Cancer In Women: Diagnosis, Treatment And Follow-Up. Dostępne online pod adresem: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_143_Breast_cancer_0.pdf Data ostatniego dostępu: 12 marca 2017 r.
- Kennecke 2010** Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2010 Jul 10;28(20):3271-7.
- Kong 2011** Kong X, Meena S, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 47(2011) 2084 – 2090.
- Koziarkiewicz 2014** Koziarkiewicz A, Gilewski D. Polska onkologia ma problem z własnym sukcesem. Menedżer zdrowia. lipiec-sierpień 2014, 52-55. Dostęp online: <http://www.termedia.pl/Rak-choroba-przewlekla,12,23446,1,0.html> Data ostatniego dostępu: 05 marca 2017 r.
- KRN 2017** Dane Krajowego Rejestru Nowotworów. Dostępne online pod adresem: <http://onkologia.org.pl/raporty/> Data ostatniego dostępu: 06 marca 2017 r.
- Krzemieniecki 2015** Krzemieniecki K, Rak piersi. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2015. Medycyna Praktyczna, 2015; 2263 – 2268.
- Malinowski 2004** Malinowski Z, Skowrońska-Gardas A, Jodkiewicz Z. Niepowodzenia po leczeniu oszczędzającym u chorych na raka piersi we wczesnych stopniach zaawansowania. Rep Prac! Oncol Radlother 2004; 9(52): S310.
- Mosher 2013** Mosher CE, Johnson C, Dickler M, Norton L, Massie MJ, DuHamel K. Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. Breast J. 2013;19(3):285-92.
- MPZ 2015** Ministerstwo Zdrowia. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Dostępne online pod adresem: http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/MPZ_onkologia_Polska.pdf Data ostatniego dostępu: 07 marca 2017 r.
- Musiał 2013** Musiał Z, Senddecka W, Zalewska-Puchała J. Jakość życia po mastektomii. Problemy Pielęgniarstwa 2013; 21 (1): 38–46.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wy-

magań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- MZ 23/02/2017** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.17)
- MZ 25/04/2016** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48)
- Nathanson 1936** Nathanson IT, Welch CE. Life expectancy and incidence of malignant disease. I. Carcinoma of the breast. Am. J. Cancer 1936; 28: 40.
- National Cancer Institute 2013** Informacje zawarte pod adresem online: <https://www.cancer.gov/>
Data ostatniego dostępu 07 marca 2017 r.
- NCCN 2.2016** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2016. Dostępne online pod adresem: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast
Data ostatniego dostępu: 12 marca 2017 r.
- NCPE 2016** The National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Cost-effectiveness of pertuzumab (Perjeta) (in combination with trastuzumab and chemotherapy) for neoadjuvant treatment of adult patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer at high risk of recurrence. May 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/pertuzumab-perjeta-in-neoadjuvant-her2-positive-breast-cancer/>
Data ostatniego dostępu: 12 marca 2017 r.
- NFZ 2017** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP. Dostępne online pod adresem: <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 07 marca 2017 r.
- NICE 2009** National Institute for Health and Clinical Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (CG80). Published: 25 February 2009.
Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg80/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-975682170565>
Data ostatniego dostępu: 12 marca 2017 r.
- NICE 2016** Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer (TA424). Technology appraisal guidance Published: 21 December 2016 Dostęp online pod adresem: [nice.org.uk/guidance/ta424](https://www.nice.org.uk/guidance/ta424)
Data ostatniego dostępu: 12 marca 2017 r.
- Nienartowicz 2011** Nienartowicz E. Diagnostyka obrazowa raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi; Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;29-34.
- Nienartowicz 2011a** Nienartowicz E. Diagnostyka mammograficzna raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;35-41.
- Pennisi 2016** Pennisi A., Kieber-Emmons T., Makhoul I, Hutchins L. Breast Cancer (Auckl). 2016; 10: 103–106. Relevance of Pathological Complete Response after Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer, Published online 2016 Jul 25. doi: 10.4137/BCBCR.S33163
Data ostatniego dostępu 26 lutego 2017 r.
- Perik 2007** Perik PJ, de Vries EG, Gietema JA, van der Graaf WT, Smilde TD, Sleijfer DT, van Veldhui-

sen DJ. Serum HER2 levels are increased in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2007;9(2):173.liet

- Perjeta EPAR** Assessment report Perjeta International non-proprietary name: PERTUZUMAB Procedure No. EMEA/H/C/002547/0000. 13 December 2012 EMA/17250/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002547/WC500141004.pdf
Data ostatniego dostępu: 12 marca 2017 r.
- Perry 2007** Perry S, Kowalski T, Chang Ch. Quality of life assessment in women with breast cancer: benefits, acceptability and utilization. Health and Quaiity of Life Outcomes 2007, 5:24.
- Plużański 2014** Plużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1 NOWOTWORY Journal of Oncology 2014; 64(4): 331-335.
- PTO 2014** Polskie Towarzystwo Onkologiczne. Obecny Stan Zwalczenia Nowotowrów w Polsce. 16 maja 2014.
Dostępne online pod adresem:
www.pto.med.pl/content/download/7709/84400/file/Obecny_Stan.pdf
Data ostatniego dostępu: 8 marca 2017 r.
- PUO 2014** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.
Jassem J, Krzakowski M. Rak piersi. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Pod redakcją: Krzakowski M, Warzocha K. Tom I, 211 – 263.
Aktualizacja dostępna online pod adresem:
http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersii.pdf
Data ostatniego dostępu: 26 lutego 2017 r.
- Roche 2016** Proces diagnostyczno-terapeutyczny chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Prezentacja częściowych wyników analizy przeprowadzonej na zlecenie Roche Polska MAP. Materiały niepublikowane, dostarczone przez Zleceniodawcę.
- Ruddy 2017** Ruddy K, Partridge A. Approach to the patient following treatment for breast cancer. Opublikowano w ramach uptodate.com. Literature review current through: Feb 2017. Dostęp online: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-following-treatment-for-breast-cancer?source=search_result&search=follow-up%20breast%20cancer&selectedTitle=1~150#H12559591
Data ostatniego dostępu: 08 marca 2017 r.
- S3-Leitlinie 2012** Kreienberg R, Albert U-T, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A, Zemmler T. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL. Leitlinienprogramm Onkologie.
- Sabel 2017** Sabel M, Breast conserving therapy. Literature review current through: Jan 2017. | This topic last updated: Oct 31, 2016.
Dostęp online pod adresem: https://www.uptodate.com/contents/breast-conserving-therapy?source=search_result&search=breast%20conserving%20surgery&selectedTitle=1~64
Data ostatniego dostępu: 12 marca 2017 r.
- Sarsenov 2016** Sarsenov D, Ilgun S, Ordu C, Alco G, Bozdogan A, Elbuken F, Nur Pilanci K, Agacayak F, Erdogan Z, Eralp Y, Dincer M, Ozmen V. True Local Recurrences after Breast Conserving Surgery have Poor Prognosis in Patients with Early Breast Cancer. Cureus. 2016;8(3):e541.
- Sas-Korczyńska** Sas-Korczyńska B, Walasek T, Hetnał M, Kokozka A, Korzeniowski S. Wstępne wyniki i

- 2011** tolerancja radioterapii skojarzonej z hipertermią w pilotowej grupie chorych na raka piersi z nieoperacyjnymi wznowami na ścianie klatki piersiowej. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2011; 61 (5):444-448.
- Semiglazov 2015** Semiglazov V. RECIST for Response (Clinical and Imaging) in Neoadjuvant Clinical Trials in Operable Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2015 May;2015(51):21-3.
- SEOM 2015** Lombart Cussac A, de la Haba Rodríguez J, Ruiz Simon A, Álvarez López I, Cortés Castán J. SEOM clinical guidelines for management of metastatic breast cancer 2013. *Clin Transl Oncol.* 2013, 15: 1004 – 1010.
- SIGN 2013** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Treatment of primary breast cancer. A national clinical guideline. September 2013.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/134/index.html>
Data ostatniego dostępu: 12 marca 2017 r.
- Smaga 2014** Smaga A, Mikułowska M, Komorowska A, Falkiewicz B, Gryglewicz J. Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja. Warszawa, październik 2014
Dostępne online pod adresem:
http://instytuty.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Dokumenty/instytuty/IZWOZ/Rak_piersi_raport.pdf
Data ostatniego dostępu 4 marca 2017 r.
- SMC 2016** Re-Submission pertuzumab 420mg concentrate for solution for infusion (Perjeta®) SMC No. (1121/16).
- St Gallen 2013** Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H-J. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology.* 2013; 42: 2206 – 2223.
- St. Gallen 2015** Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care* 2015;10:124–130.
- St Gallen 2015a** Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology Advance Access published May 4, 2015*
Dostępne online pod adresem:
http://www.oncoconferences.ch/mm//mm001/Ann_Oncol-2015-Coates-annonc_mdv221.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 marca 2017 r.
- Szewczyk 2011** Szewczyk K. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi. W: Kornafel J (red.). *Rak Piersi.* Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;5-13.
- Taghian 2016** Taghian A., El-Ghamry M.N., Merajver S.D. Overview of the treatment of newly diagnosed, non-metastatic breast cancer.
Dostęp online pod adresem: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer?source=search_result&search=early%20breast%20cancer&selectedTitle=1~150#H1.
Data ostatniego dostępu: 26 lutego 2017 r.
- Taghian 2017** Taghian A, El-Ghamry M.N, Merajver S.D., Inflammatory breast cancer: Clinical features and treatment.
Dostęp online pod adresem: <https://www.uptodate.com/contents/inflammatory-breast-cancer-clinical-features-and-treatment>
Data ostatniego dostępu: 26 lutego 2017 r.

- Tarkowski 2011** Tarkowski R. Czynniki prognostyczne u chorych na raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;141-148.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- Van Poznak 2015** Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, Hicks DG, Hill EG, Liu MC, Lucas W, Mayer IA, Mennel RG, Symmans WF, Hayes DF, Harris LN. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2015;33(24):2695-704.
- Vergine 2013** Vergine M, Scipioni P, Garritano S, Colangelo M, Di Paolo A, Livadoti G, Maturo A, Monti M. Breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cancer. Preliminary results. G Chir. 2013;34(9-10):254-6.
- Vriens 2016** Vriens BE, de Vries B, Lobbes MB, van Gastel SM, van den Berkmortel FW, Smilde TJ, van Warmerdam LJ, de Boer M, van Spronsen DJ, Smidt ML, Peer PG, Aarts MJ, Tjan-Heijnen VC, INTENS Study Group Ultrasound is at least as good as magnetic resonance imaging in predicting tumour size post-neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Eur J Cancer. 2016 Jan;52:67-76
- Wang 2013** Wang S, Zhang Y, Yang X, Fan L, Qi X, Chen Q, Jiang J. Shrink pattern of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and its correlation with clinical pathological factors. World J Surg Oncol. 2013;11(1):166.
- Willis 2015** Willis K, Lewis S, Ng F, Wilson L. The experience of living with metastatic breast cancer-a review of the literature. Health Care Women Int. 2015;36(5):514-42.
- Wojciechowska 2009** Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000-2002. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2009.
- Wolff 2014** Wolff AC, Hammond MEH, Hicks GD, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JMS, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. Archives of Pathology & Laboratory Medicine: February 2014; 138(2): 241-256.
- Wolff 2015** Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Allison KH, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Dowsett M, McShane LM, Hayes DF. Reply to E.A. Rakha et al. J Clin Oncol. 2015;33(11):1302-4.
- Yang 2006** Yang CH, Cristofanilli M. Systemic treatments for inflammatory breast cancer. Breast Dis. 2005-2006;22:55-65.
- Zurawska 2013** Zurawska U, Baribeau D.A, Giilck S, Victor C, Gandhi S, Florescu A, Verma S. Outcomes of her2-positive early-stage breast cancer in the trastuzumab era: a population-based study of Canadian patients. Curr Oncol. 2013 Dec; 20(6): e539–e545.
- ZUS 2017** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.
Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 5 marca 2017 r.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka piersi

Poniższa tabela zawiera substancje czynne stosowane w leczeniu raka piersi (bez względu na kategorię finansowania oraz stopień zaawansowania analizowanej jednostki chorobowej) refundowane w warunkach polskich (MZ 3/02/2017).

Tabela 23. Substancje stosowane w leczeniu raka piersi refundowane w Polsce (MZ 23/02/2017).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: program lekowy								
Lapatinibum	Tyverb, tabl. powł., 250 mg, 70 tabl.(but.)	1068.0, Lapatinib	4 305,00	4 520,25	4 520,25	B.9.	bezpłatny	0 zł
Lapatinibum	Tyverb, tabl. powł., 250 mg, 140 tabl.(but.)	1068.0, Lapatinib	8 610,00	9 040,50	9 040,50	B.9.	bezpłatny	0 zł
Pertuzumabum	Perjeta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiol.	1147.0, Pertuzumab	12 096,00	12 700,80	12 700,80	B.9.	bezpłatny	0 zł
Trastuzumabum	Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol.	1082.0, Trastuzumabum	7 290,00	7 654,50	7 654,50	B.9.	bezpłatny	0 zł
Trastuzumabum	Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol.po 15 ml	1082.0, Trastuzumabum	2 678,40	2 812,32	2 812,32	B.9.	bezpłatny	0 zł
Kategoria dostępności refundacyjnej: leki stosowane w chemioterapii w całym zakresie wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym								
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg, 60 szt	1006.0, Capecitabinum	81,00	85,05	79,27	C.5.a, C.5.b	bezpłatny	0 zł
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg, 120 szt.	1006.0, Capecitabinum	503,28	528,44	528,44	C.5.a, C.5.b	bezpłatny	0 zł
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg, 60 szt.	1006.0, Capecitabinum	162,00	170,10	158,53	C.5.a, C.5.b	bezpłatny	0 zł
Capecitabinum	Capecitabine Actavis, tabl. powł., 150 mg, 60 szt.	1006.0, Capecitabinum	81,00	85,05	79,27	C.5.a, C.5.b	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Capecitabinum	Capecitabine Actavis, tabl. powł., 500 mg, 120 szt	1006.0, Capecitabinum	540,00	567,00	528,44	C.5.a, C.5.b	bezpłatny	0 zł
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg, 120 szt.	1006.0, Capecitabinum	756,00	793,80	528,44	C.5.a, C.5.b	bezpłatny	0 zł
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg, 60 szt.	1006.0, Capecitabinum	113,40	119,07	79,27	C.5.a, C.5.b	bezpłatny	0 zł
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 150 mg, 60 tabl.	1006.0, Capecitabinum	129,60	136,08	79,27	C.5.a, C.5.b	bezpłatny	0 zł
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 300 mg, 60 tabl.	1006.0, Capecitabinum	259,20	272,16	158,53	C.5.a, C.5.b	bezpłatny	0 zł
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 500 mg, 120 tabl.	1006.0, Capecitabinum	864,00	907,20	528,44	C.5.a, C.5.b	bezpłatny	0 zł
Capecitabinum	Symlođa, tabl. powł., 150 mg, 60 szt.	1006.0, Capecitabinum	81,00	85,05	79,27	C.5.a, C.5.b	bezpłatny	0 zł
Capecitabinum	Vopecidex, tabl. powł., 150 mg, 60 szt	1006.0, Capecitabinum	59,35	62,32	62,32	C.5.a, C.5.b	bezpłatny	0 zł
Capecitabinum	Vopecidex, tabl. powł., 500 mg, 120 szt	1006.0, Capecitabinum	323,95	340,15	340,15	C.5.a, C.5.b	bezpłatny	0 zł
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powł., 150 mg, 60 tabl	1006.0, Capecitabinum	129,60	136,08	79,27	C.5.a, C.5.b	bezpłatny	0 zł
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powł., 500 mg, 120 tabl	1006.0, Capecitabinum	864,00	907,20	528,44	C.5.a, C.5.b	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,36	19,28	19,28	C.6	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	40,50	42,53	42,53	C.6	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	174,96	183,71	183,71	C.6	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	C.6	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	48,76	C.6	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	140,40	147,42	147,42	C.6	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/m, 1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	197,32	C.6	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	270,00	283,50	283,50	C.6	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	12,96	13,61	13,61	C.6	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	43,20	45,36	45,36	C.6	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	108,00	113,40	113,40	C.6	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 60 ml	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	C.6	bezpłatny	0 zł
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	C.6	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44,01	C.6	bezpłatny	0 zł
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,40	107,40	C.6	bezpłatny	0 zł
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatny	0 zł
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	1008.0, Cisplatinum	32,40	34,02	34,02	C.11.	bezpłatny	0 zł
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	1008.0, Cisplatinum	64,80	68,04	68,04	C.11.	bezpłatny	0 zł
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny	0 zł
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny	0 zł
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	75,60	79,38	79,38	C.11.	bezpłatny	0 zł
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	6,48	6,80	6,80	C.11.	bezpłatny	0 zł
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml	1008.0, Cisplatinum	17,28	18,14	18,14	C.11.	bezpłatny	0 zł
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	64,80	68,04	68,04	C.11.	bezpłatny	0 zł
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny	0 zł
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg, 1 fiol.po 10 ml	1010.1, Cyclophosphamidum inj. 1	14,58	15,31	15,31	C.13.	bezpłatny	0 zł
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.po 75 ml	1010.1, Cyclophosphamidum inj. 1	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny	0 zł
<i>Cytarabinum</i>	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol.a 5 ml	1011.2, Cytarabinum depo-cyte	6 318,00	6 633,90	6 633,90	C.15.	bezpłatny	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml	1013.0, Docetaxelum	71,28	74,84	74,84	C.19.	bezpłatny	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml	1013.0, Docetaxelum	147,96	155,36	155,36	C.19.	bezpłatny	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 7 ml	1013.0, Docetaxelum	1 474,29	1 548,00	1 548,00	C.19.	bezpłatny	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml	1013.0, Docetaxelum	59,40	62,37	62,37	C.19.	bezpłatny	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 8 ml	1013.0, Docetaxelum	237,60	249,48	249,48	C.19.	bezpłatny	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 16 ml	1013.0, Docetaxelum	475,20	498,96	498,96	C.19.	bezpłatny	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml	1013.0, Docetaxelum	32,40	34,02	34,02	C.19.	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml	1013.0, Docetaxelum	129,60	136,08	136,08	C.19.	bezpłatny	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 8 ml	1013.0, Docetaxelum	259,20	272,16	272,16	C.19.	bezpłatny	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml, 1 fiol.po 4 ml	1013.0, Docetaxelum	147,96	155,36	155,36	C.19.	bezpłatny	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml, 1 fiol.po 6 ml	1013.0, Docetaxelum	221,94	233,04	233,04	C.19.	bezpłatny	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml, 1 fiol.po 8 ml	1013.0, Docetaxelum	295,92	310,72	310,72	C.19.	bezpłatny	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml, 1 fiol.po 9 ml	1013.0, Docetaxelum	332,91	349,56	349,56	C.19.	bezpłatny	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 1 ml	1013.0, Docetaxelum	54,00	56,70	56,70	C.19.	bezpłatny	0 zł
<i>Doxorubicinum</i>	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	8,16	C.20.	bezpłatny	0 zł
<i>Doxorubicinum</i>	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny	0 zł
<i>Doxorubicinum</i>	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml)	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	8,16	C.20.	bezpłatny	0 zł
<i>Doxorubicinum</i>	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1 836,00	1 927,80	1 927,80	C.20.	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	8,16	C.20.	bezpłatny	0 zł
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	43,20	45,36	40,82	C.20.	bezpłatny	0 zł
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	86,40	90,72	81,64	C.20.	bezpłatny	0 zł
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	172,80	181,44	163,28	C.20.	bezpłatny	0 zł
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	8,16	C.20.	bezpłatny	0 zł
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	16,33	C.20.	bezpłatny	0 zł
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	C.20.	bezpłatny	0 zł
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 75 ml	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	C.20.	bezpłatny	0 zł
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	C.20.	bezpłatny	0 zł
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	7,24	7,60	7,60	C.20.	bezpłatny	0 zł
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	32,40	34,02	34,02	C.20.	bezpłatny	0 zł
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	135,00	141,75	141,75	C.20.	bezpłatny	0 zł
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml	1014.1, Doxorubicinum	17,28	18,14	16,33	C.20.	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	66,96	70,31	70,31	C.20.	bezpłatny	0 zł
<i>Doxorubicinum</i>	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg, 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4 212,00	4 422,60	4 422,60	C.21.a.; C.21.b.	bezpłatny	0 zł
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	1015.0, Epirubicinum	43,20	45,36	19,51	C.23.	bezpłatny	0 zł
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	1015.0, Epirubicinum	64,80	68,04	39,01	C.23.	bezpłatny	0 zł
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	87,48	91,85	91,85	C.23.	bezpłatny	0 zł
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	174,96	183,71	183,71	C.23.	bezpłatny	0 zł
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	1015.0, Epirubicinum	349,92	367,42	367,42	C.23.	bezpłatny	0 zł
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol.po 5 ml	1015.0, Epirubicinum	33,48	35,15	19,51	C.23.	bezpłatny	0 zł
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	167,40	175,77	97,53	C.23.	bezpłatny	0 zł
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	334,80	351,54	195,05	C.23.	bezpłatny	0 zł
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.po 100 ml	1015.0, Epirubicinum	669,60	703,08	390,10	C.23.	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	21,60	22,68	19,51	C.23.	bezpłatny	0 zł
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml	1015.0, Epirubicinum	61,56	64,64	39,01	C.23.	bezpłatny	0 zł
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	86,40	90,72	90,72	C.23.	bezpłatny	0 zł
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	1015.0, Epirubicinum	345,60	362,88	362,88	C.23.	bezpłatny	0 zł
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	1015.0, Epirubicinum	185,76	195,05	195,05	C.23.	bezpłatny	0 zł
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	19,51	C.23.	bezpłatny	0 zł
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	102,47	107,59	97,53	C.23.	bezpłatny	0 zł
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	199,15	209,11	195,05	C.23.	bezpłatny	0 zł
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml (szklana)	1015.0, Epirubicinum	32,40	34,02	19,51	C.23.	bezpłatny	0 zł
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	138,24	145,15	97,53	C.23.	bezpłatny	0 zł
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	12,96	13,61	7,94	C.24.	bezpłatny	0 zł
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 5 ml	1016.0, Etoposidum	21,60	22,68	15,88	C.24.	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 10 ml	1016.0, Etoposidum	43,20	45,36	31,75	C.24.	bezpłatny	0 zł
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol.a 20 ml	1016.0, Etoposidum	86,40	90,72	63,50	C.24.	bezpłatny	0 zł
<i>Etoposidum</i>	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	16,20	17,01	15,88	C.24.	bezpłatny	0 zł
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	1016.0, Etoposidum	14,04	14,74	14,74	C.24.	bezpłatny	0 zł
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 12,5 ml	1016.0, Etoposidum	35,10	36,86	36,86	C.24.	bezpłatny	0 zł
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	30,24	31,75	31,75	C.24.	bezpłatny	0 zł
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	60,48	63,50	63,50	C.24.	bezpłatny	0 zł
<i>Fluorouracilum</i>	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatny	0 zł
<i>Fluorouracilum</i>	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,30	C.26.	bezpłatny	0 zł
<i>Fluorouracilum</i>	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg, 5 amp.a 5 ml	1018.0, Fluorouracilum	18,21	19,12	19,12	C.26.	bezpłatny	0 zł
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,30	C.26.	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94	C.26.	bezpłatny	0 zł
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,85	76,49	76,49	C.26.	bezpłatny	0 zł
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	1018.0, Fluorouracilum	3,46	3,63	3,63	C.26.	bezpłatny	0 zł
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	6,91	7,26	7,26	C.26.	bezpłatny	0 zł
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	13,82	14,51	14,51	C.26.	bezpłatny	0 zł
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	69,12	72,58	72,58	C.26.	bezpłatny	0 zł
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	1018.0, Fluorouracilum	34,56	36,29	36,29	C.26.	bezpłatny	0 zł
<i>Fulvestrantum</i>	Faslodex, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml, 2 amp.-strz.a 5 ml+2 igły z syst.osł.	1019.0, Fulvestrant	2 700,00	2 835,00	2 835,00	C.27.	bezpłatne	0 zł
<i>Gemcitabinum</i>	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	17,69	C.28.	bezpłatny	0 zł
<i>Gemcitabinum</i>	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	1020.0, Gemcitabinum	69,12	72,58	72,58	C.28.	bezpłatny	0 zł
<i>Gemcitabinum</i>	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml, 1 fiol.a 2 g	1020.0, Gemcitabinum	135,00	141,75	141,75	C.28.	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gemcitabinum	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol	1020.0, Gemcitabinum	18,36	19,28	17,69	C.28.	bezpłatny	0 zł
Gemcitabinum	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.	1020.0, Gemcitabinum	70,20	73,71	73,71	C.28.	bezpłatny	0 zł
Gemcitabinum	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg, 1 fiol.	1020.0, Gemcitabinum	124,20	130,41	130,41	C.28.	bezpłatny	0 zł
Gemcitabinum	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	17,69	C.28.	bezpłatny	0 zł
Gemcitabinum	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml	1020.0, Gemcitabinum	97,20	102,06	88,45	C.28.	bezpłatny	0 zł
Gemcitabinum	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	1020.0, Gemcitabinum	194,40	204,12	176,90	C.28.	bezpłatny	0 zł
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 2 ml	1020.0, Gemcitabinum	17,82	18,71	17,69	C.28.	bezpłatny	0 zł
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	1020.0, Gemcitabinum	84,24	88,45	88,45	C.28.	bezpłatny	0 zł
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml	1020.0, Gemcitabinum	140,40	147,42	132,68	C.28.	bezpłatny	0 zł
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml	1020.0, Gemcitabinum	168,48	176,90	176,90	C.28.	bezpłatny	0 zł
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.po 5 ml	1020.0, Gemcitabinum	27,00	28,35	17,69	C.28.	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Gemcitabinum</i>	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.po 25 ml	1020.0, Gemcitabinum	108,00	113,40	88,45	C.28.	bezpłatny	0 zł
<i>Gemcitabinum</i>	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg, 1 fiol.po 50 ml	1020.0, Gemcitabinum	216,00	226,80	176,90	C.28.	bezpłatny	0 zł
<i>Ifosfamidum</i>	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatne	0 zł
<i>Ifosfamidum</i>	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g, 1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	C.31.	bezpłatne	0 zł
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/m, 1 fiol.po 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	396,90	C.41.	bezpłatne	0 zł
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg, 50 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	C.41.	bezpłatne	0 zł
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg, 50 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	C.41.	bezpłatne	0 zł
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg, 50 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.	bezpłatne	0 zł
<i>Methotrexatum</i>	Trexan, tabl., 2,5 mg, 100 szt. (1 but.po 100 szt.)	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17,00	16,99	C.41.	bezpłatne	0 zł
<i>Methotrexatum</i>	Trexan, tabl., 10 mg, 100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	1028.3, Methotrexatum p.o	64,80	68,04	67,96	C.41.	bezpłatne	0 zł
<i>Mitomycinum</i>	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.po 10 mg	1029.0, Mitomycinum	54,00	56,70	56,70	C.42.	bezpłatne	0 zł
<i>Mitomycinum</i>	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiol.po 20 mg	1029.0, Mitomycinum	108,00	113,40	113,40	C.42.	bezpłatne	0 zł
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	27,00	28,35	28,35	C.47.	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	52,92	55,57	55,57	C.47.	bezpłatny	0 zł
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	75,60	79,38	79,38	C.47.	bezpłatny	0 zł
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	151,20	158,76	158,76	C.47.	bezpłatny	0 zł
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	1032.0, Paclitaxelum	302,40	317,52	317,52	C.47.	bezpłatny	0 zł
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol.po 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	32,40	34,02	34,02	C.47.	bezpłatny	0 zł
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.po 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	108,00	113,40	113,40	C.47.	bezpłatny	0 zł
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	162,00	170,10	170,10	C.47.	bezpłatny	0 zł
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol.po 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	324,00	340,20	340,20	C.47.	bezpłatny	0 zł
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	27,00	28,35	28,35	C.47.	bezpłatny	0 zł
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	52,92	55,57	55,57	C.47.	bezpłatny	0 zł
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	151,20	158,76	158,76	C.47.	bezpłatny	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	88,56	92,99	92,99	C.47.	bezpłatny	0 zł
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml	1032.0, Paclitaxelum	303,48	318,65	318,65	C.47.	bezpłatny	0 zł
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	294,84	309,58	309,58	C.47.	bezpłatny	0 zł
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	40,74	42,78	42,78	C.47.	bezpłatny	0 zł
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 16,67 ml	1032.0, Paclitaxelum	99,79	104,78	104,78	C.47.	bezpłatny	0 zł
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 43,33 ml	1032.0, Paclitaxelum	843,48	885,65	885,65	C.47.	bezpłatny	0 zł
Tamoxifenum	Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg, 30 szt	1036.0, Tamoxifenum	15,24	16,00	16,00	C.52.	bezpłatne	0 zł
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	1036.0, Tamoxifenum	9,94	10,44	10,44	C.52.	bezpłatne	0 zł
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	1040.0, Vinblastinum	216,00	226,80	226,80	C.60.	bezpłatne	0 zł
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	1041.0, Vincristinum	259,20	272,16	272,16	C.61	bezpłatne	0 zł
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml	1041.0, Vincristinum	25,92	27,22	27,22	C.61	bezpłatne	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	1041.0, Vincristinum	125,28	131,54	131,54	C.61	bezpłatne	0 zł
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.po 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	529,20	555,66	555,66	C.63.	bezpłatne	0 zł
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.po 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	2 646,00	2 778,30	2 778,30	C.63.	bezpłatne	0 zł
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg, 1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	183,32	C.63.	bezpłatne	0 zł
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg, 1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	274,97	C.63.	bezpłatne	0 zł
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.po 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	648,00	680,40	567,00	C.63.	bezpłatne	0 zł
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.po 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	1 296,00	1 360,80	1 360,80	C.63.	bezpłatne	0 zł
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	54,00	56,70	56,70	C.63.	bezpłatne	0 zł
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	270,00	283,50	283,50	C.63.	bezpłatne	0 zł
Kategoria dostępności refundacyjnej: leki refundowane, dostępne na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym								
Anastrozolum	Anastrozol Bluefish, tabl. powl., 1 mg, 28 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	45,36	56,79	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	1,36

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Anastrozolum	Anastrozol medac, tabl. powl., 1 mg, 28 szt	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	50,10	61,77	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	6,34
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg, 28 szt	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	47,53	59,06	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	3,63
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg, 28 szt	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	48,60	60,19	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	4,76
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg, 28 szt	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	48,60	60,19	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0,76
Anastrozolum	Ansyn, tabl. powl., 1 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	59,08	71,20	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	15,77
Anastrozolum	Apo-Nastrol, tabl. powl., 1 mg, 28 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	58,86	70,96	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	15,53
Anastrozolum	Arimidex, tabl. powl., 1 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	82,62	96,91	55,33	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	40,48

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Anastrozolum	Atrozol, tabl. powł., 1 mg, 28 szt. (1 poj.po 28 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	50,11	61,78	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	6,35
Anastrozolum	Egistrozol, tabl. powł., 1 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	52,54	64,33	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	8,90
Exemestanum	Etadron, tabl. powł., 25 mg, 30 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	64,58	77,30	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	17,91
Exemestanum	Glandex, tabl. powł., 25 mg, 30 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	75,60	88,87	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	29,48
Exemestanum	Symex, tabl. powł., 25 mg 30 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	63,72	76,40	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	17,01
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.- strz., 3,6 mg, amp.-strz.	165,95	165,95	191,11	191,11	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty; Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykl	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Goserelinum</i>	Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strz.	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	232,20	260,67	191,11	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty; Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganej rozrodu – refundacja do 3 cykli	ryczałt	72,76
<i>Letrozolum</i>	Aromek, tabl. powł., 2,5 mg, 30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	57,52	59,39	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0,00
<i>Letrozolum</i>	Clarzole, tabl. powł., 2,5 mg, 30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	50,76	62,79	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	3,40
<i>Letrozolum</i>	Clarzole, tabl. powł., 2,5 mg, 30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	50,76	62,79	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	ryczałt	3,40
<i>Letrozolum</i>	Etruzil, tabl. powł., 2,5 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	56,00	68,29	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	8,90
<i>Letrozolum</i>	Lametta, tabl. powł., 2,5 mg, 30 tabl..	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	54,00	66,19	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	6,80

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Letrozolum	Letrozole Apotex, tabl. powl., 2,5 mg, 30tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	52,49	64,60	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	5,21
Letrozolum	Letrozole Bluefish, tabl. powl., 2,5 mg, 30 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	48,60	60,52	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	1,13
Letrozolum	Lortanda, tabl. powl., 2,5 mg, 30 szt	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	63,70	76,39	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	17,00
Letrozolum	Symletrol, tabl. powl., 2,5 mg, 30 szt	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	47,41	59,27	59,27	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0,00
Leuprorelinum	Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 11,25 mg, 1 zest	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	815,70	882,99	614,28	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	ryczałt	278,31
Medroxyprogesteronum	Depo-Provera, zawiesina do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1 fiol.po 3,3 ml	127.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - medroksyprogesteron do podawania pozajelitowego	10,96	15,31	15,31	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy	ryczałt	3,20

B.9., C.11., C.13., C.15., C.19., C.20., C.21.a, C.21.b., C.23., C.24., C.26., C.27., C.28., C.31., C.41., C.42, C.47., C.5., C.52., C.6., C.60., C.61., C.63., – oznaczenia numerów załączników do Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 23/02/2017).

3.2. Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 24. Program lekowy „Leczenie Raka Piersi (ICD-10 C 50)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego</p> <p>1.1 Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka piersi; 2) nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 3) nowotwór pierwotnie operacyjny (wyjściowy stopień zaawansowania (I - T1c N0, II - T0-2 N0-1 lub IIIA - T3 N1); 4) zaawansowanie umożliwiające leczenie chirurgiczne po zastosowaniu wstępnej chemioterapii i uzyskaniu możliwości chirurgicznego leczenia o założeniu doszczętnym w stopniu IIIA (T0-3 N2); 5) leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na: <ol style="list-style-type: none"> a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub, b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające); 6) czynniki ryzyka nawrotu raka wykazane na podstawie histologicznego badania materiału pooperacyjnego obejmujące: <ol style="list-style-type: none"> a) obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych dołu pachowego (cecha pN+) lub b) największą średnicę guza powyżej 1,0 cm w przypadku nieobecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha pNO); 7) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; 8) wykluczenie ciąży. <p>2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego</p> <p>2.1 Kryteria kwalifikacji:</p>	<p>1. Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego</p> <p>Początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała. Dawka podtrzymująca wynosi 6 mg/kg podawana w 3 tygodniowych odstępach, zaczynając od dawki nasycającej. Lek podaje się w 90-minutowym wlewie dożylnym.</p> <p>Jeżeli podanie leku z jakichś powodów spóźniło się o 7 dni lub mniej, należy podać jak najszybciej dawkę podtrzymującą leku (6 mg/kg) (nie czekając do następnego planowanego cyklu), a następnie należy podawać dawki podtrzymujące 6 mg/kg co 3 tygodnie, zgodnie z uprzednim planem leczenia. Jeżeli podanie leku opóźniło się o więcej niż 7 dni, wtedy należy ponownie podać dawkę nasycającą (8 mg/kg przez około 90 minut), a następnie podawać kolejne podtrzymujące dawki leku (6 mg/kg) co 3 tygodnie od tego momentu. Świadczeniobiorców z wczesnym rakiem piersi należy leczyć przez 1 rok lub do momentu nawrotu choroby. Świadczeniobiorcy powinni być obserwowani przez co najmniej 6 godzin, od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez 2 godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów, pod kątem wystąpienia objawów takich jak: gorączka, dreszcze lub innych objawów związanych z wlewem dożylnym. Przerwanie wlewu może pomóc w kontrolowaniu tych objawów. Wlew może być wznowiony po zmniejszeniu nasilenia objawów. Jeżeli pierwsza dawka nasycająca była dobrze tolerowana, dawki kolejne mogą być podawane w 30-minutowym wlewie.</p> <p>Leczenie trastuzumabem powinno być prowa-</p>	<p>1. Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego</p> <p>1.1 Wykaz badań przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> a) badanie immunohistochemiczne lub metodą hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji receptora HER2, obecność receptorów ER i PGR); b) morfologia krwi z rozmazem; c) poziom kreatyniny, d) poziom AlAT; e) poziom AspAT; f) stężenie bilirubiny; g) USG jamy brzusznej; h) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian); i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej); j) EKG, badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca); k) konsultacja kardiologiczna. <p>1.2 Monitorowanie leczenia</p> <p>Badanie przeprowadzane co 3 tygodnie:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) poziom kreatyniny; c) poziom AlAT; d) poziom AspAT; e) stężenie bilirubiny; f) EKG. <p>Badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca) przeprowadzane w 9, 18, 27, 36 i 45 tygodniu oraz następnie w przypadku kontynuacji leczenia co trzy podania trastuzumabu.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi; 2) nadekspresja HER2 w komórkach raka (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH); 3) stopień zaawansowania: a) nowotwór pierwotnie klinicznie operacyjny: - wyjściowo średnica guza powyżej 10 mm lub cecha cN1 lub co najmniej cecha pT1c lub obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanej wcześniej chemioterapii wstępnej, albo b) nowotwór w stadium zaawansowania III jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego lub średnica guza powyżej 20 mm w przypadku guza pierwotnie klinicznie operacyjnego kwalifikowanego wstępnie do leczenia przedoperacyjnego albo c) 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; 4) leczenie chirurgiczne lub jego zamiar 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. c. 5) czynniki ryzyka nawrotu raka wykazane na podstawie histologicznego badania materiału pooperacyjnego w przypadku kwalifikacji do leczenia adjuwantowego bez wstępnej przedoperacyjnej chemioterapii: a) obecność przerzutów w węzłach chłonnych dołu pachowego (cecha</p>	<p>dzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>1. 2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego</p> <p>1) Zalecana dawka trastuzumabu do podawania podskórnego to 600 mg podawane co 3 tygodnie. 2) W przypadku pominięcia dawki trastuzumabu do podawania podskórnego należy jak najszybciej podać dawkę pominiętą 3) Powyższy schemat dawkowania stosuje się: a) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami, b) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitaksemem lub docetaksemem, c) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny, d) w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej opartej o trastuzumab. W tym przypadku całość zaplanowanego leczenia cytostatykami powinna być podana przed operacją, a leczenie uzupełniające powinno być prowadzone wyłącznie trastuzumabem (w skojarzeniu z radioterapią lub hormonoterapią – jeżeli są wskazania do ich stosowania). Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznowić jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym. 4) Rozpoczęcie leczenia jest możliwe podczas stosowania chemioterapii, radioterapii lub hormonoterapii. 5) Nie należy stosować trastuzumabu jednocze-</p>	<p>2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego</p> <p>2.1 Wykaz badań przy kwalifikacji: a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, stopień ekspresji receptorów ER i PGR), b) morfologia krwi z rozmazem, c) poziom kreatyniny, d) poziom ALAT, e) poziom AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) USG jamy brzusznej, h) RTG klatki piersiowej, i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej), j) mammografia lub USG piersi wraz z dotami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem, k) EKG, l) badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca), m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, n) test ciążowy (u kobiet w wieku przedmenopauzalnym).</p> <p>2.2 Monitorowanie leczenia: 1) Badania wykonywane nie rzadziej niż: a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii: - morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksemem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu),</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>pN+) lub b) największa średnica komponentu inwazyjnego guza powyżej 10 mm w przypadku nieobecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha pN0). 6) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; 7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek; 8) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz tj. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych); 9) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego; 10) stan sprawności 0-1 wg WHO; 11) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2.2 Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu: 1) rozpoznanie wyłącznie przedinwazyjnego raka piersi; 2) pierwotne zaawansowanie w stopniu IV; 3) niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA); 4) niestabilność hemodynamiczna w przebiegu: a) choroby wieńcowej, b) zastawkowej wady serca, c) nadciśnienia tętniczego, d) innych sytuacji klinicznych (np. wieloletniej lub niekontrolowanej cukrzycy); 5) frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO lub MUGA; 6) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi; 7) okres ciąży i karmienia piersią; 8) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze; 9) stan sprawności 2-4 wg WHO; 10) współistnienie innych aktywnych nowotworów złośliwych z wyjątkiem</p>	<p>śnie z antracyklinami. 6) Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem do podawania podskórnego trwa: a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań (w tym w schemacie określonym w pkt 3 lit. d) albo b) do czasu wystąpienia progresji choroby albo c) do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym. 7) W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem po przerwie trwającej dłużej niż 60 dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy spowodowane zostały wystąpieniem działań niepożądanych lub progresją choroby. 8) Podawanie trastuzumabu może zostać zmodyfikowane zgodnie z zasadami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zależności od wartości frakcji wyrzutowej lewej komory serca.</p> <p>3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg masy ciała. Następnie podaje się cotygodniową dawkę leku 2 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie tygodnia od podania dawki nasycającej. Alternatywnie zalecany jest niższy schemat dawek nasycającej i podtrzymującej w monoterapii i leczeniu skojarzonym z paklitaksem, docetaksem lub inhibitorem aromatazy: Początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała. Dawka podtrzymująca wynosi 6 mg/kg podawana w 3 tygodniowych odstępach,</p>	<p>- poziom kreatyniny, - poziom ALAT, - poziom AspAT, - stężenie bilirubiny, 2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni: a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem). Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie. 3) Badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki): a) EKG, b) ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca),</p> <p>3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>3.1 Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub metodą hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji receptora HER2, obecność receptorów ER i PGR); b) morfologia krwi z rozmazem; c) poziom kreatyniny; d) poziom ALAT; e) poziom AspAT; f) stężenie bilirubiny; g) USG jamy brzusznej; h) RTG - klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian); i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej);</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji.</p> <p>3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>3.1 Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka piersi z przerzutami (IV stopień) - (dla trastuzumabu i lapatynibu z kapecytabiną); 2) udokumentowane niepowodzenie chemioterapii z użyciem antracyklin lub z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin (dla trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z lekiem o działaniu cytotoksycznym); 3) udokumentowane niepowodzenie leczenia z użyciem przynajmniej 2 schematów chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów (dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii); 4) udokumentowana progresja po uprzednim leczeniu trastuzumabem jest kryterium włączenia do leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną; 5) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 6) stan sprawności 0-2 wg WHO; 7) prawidłowe wskaźniki czynności nerek; 8) prawidłowe wskaźniki czynności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz to znaczy do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych); 9) prawidłowe wskaźniki czynności szpiku; 10) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; 11) nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z zaawansowanym nowotworem; 12) wykluczenie ciąży. 	<p>zaczynając od dawki nasycającej. Lek podaje się we wlewie przez około 90 min.</p> <p>Leczenie trastuzumabem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>3. Leczenie uogólnionego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>Zalecana dawka dobową lapatynibu wynosi 1.250 mg (5 tabletek jednorazowo w ciągu doby - dawki dobowej nie należy dzielić). Leczenie lapatynibem należy prowadzić codziennie do wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</p> <p>Kapecytabinę w skojarzeniu z lapatynibem należy stosować w dobowej dawce 2.000mg/m² powierzchni ciała (dwie dawki podzielone) w dniach 1- 14 w cyklach 21- dniowych.</p> <p>5. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Zalecana dawka trastuzumabu do podawania podskórnego to 600 mg podawane co 3 tygodnie. 2) W przypadku pominięcia dawki trastuzumabu do podawania podskórnego należy jak najszybciej podać dawkę pominiętą 3) Powyższy schemat stosuje się: <ol style="list-style-type: none"> a) w monoterapii lub b) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy. 4) Leczenie trastuzumabem do podawania podskórnego trwa do czasu: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienia progresji choroby lub b) wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym. 	<ol style="list-style-type: none"> j) EKG, badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca); k) konsultacja kardiologiczna. <p>3.2 Monitorowanie leczenia</p> <p>Badanie przeprowadzane co 3 tygodnie:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) poziom kreatyniny; c) poziom AlAT; d) poziom AspAT; e) stężenie bilirubiny. <p>Badania przeprowadzane co trzy podania trastuzumabu:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) USG jamy brzusznej; b) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian); c) badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca); d) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej); e) EKG. <p>4. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego</p> <p>4.1 Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, stopień ekspresji receptorów ER i PGR), b) morfologia krwi z rozmazem, c) poziom kreatyniny, d) poziom AlAT, e) poziom AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) USG jamy brzusznej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Nieuzasadnione jest włączanie do leczenia trastuzumabem w ramach leczenia przerzutowego raka piersi świadczeniobiorców, u których zastosowano ten lek w leczeniu adjuwantowym raka piersi.</p> <p>4. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego:</p> <p>4.1 Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania); 2) udokumentowana nadekspresja HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu ISH); 3) wcześniejsze leczenie: <ol style="list-style-type: none"> a) udokumentowane niepowodzenie leczenia z wykorzystaniem: <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapii z użyciem antracyklin lub w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania antracyklin leków z innej grupy – dla trastuzumabu stosowanego z lekiem o działaniu cytotoksycznym lub - co najmniej 2 linii chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów - dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii albo b) brak wcześniejszej chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi – wyłącznie dla trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy; 4) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu do podawania podskórnego) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; 5) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek; 6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (u chorych bez przerzutów do wątroby wzrost aktywności transaminaz nie może przekraczać 3-krotności górnej granicy normy); 7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego; 8) nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z zaawansowanym nowotworem; 9) stan sprawności 0-2 wg WHO; 10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 5) Podawanie trastuzumabu może zostać zmodyfikowane zgodnie z zasadami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zależności od wartości frakcji wyrzutowej lewej komory serca. <p>6. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksalem</p> <p>Dawkowanie pertuzumabu, trastuzumabu, docetakselu, kryteria i sposób modyfikowania dawkowania leków oraz zasady czasowego wstrzymania podawania leków w programie zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego pertuzumabu.</p>	<ol style="list-style-type: none"> h) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), i) scyntygrafia kośćca lub inne badanie obrazowe (w zależności od oceny klinicznej), j) EKG, k) badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca), l) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, m) test ciążowy (u kobiet w wieku przedmenopauzalnym). <p>4.2 Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badania wykonywane nie rzadziej niż: <ol style="list-style-type: none"> a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksellem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem cytostatyku), - poziom kreatyniny, - poziom ALAT, - poziom AspAT, - stężenie bilirubiny, 2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> a) USG jamy brzusznej lub badanie tomografii komputerowej 9w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian) b) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), c) scyntygrafia kośćca lub inne badanie obrazowe (w zależności od oceny klinicznej), <p>Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> 3) Badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Nieuzasadnione jest włączenie do leczenia trastuzumabem jako jedynym lekiem anti-HER2, w ramach leczenia przerzutowego raka piersi świadczeniobiorców, u których zastosowano ten lek w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym raka piersi.</p> <p>4.2 Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) niewydolność krążenia, niewydolność wieńcowa, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 2) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi; 3) okres ciąży i karmienia piersią; 4) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze; 5) stan sprawności 3-4 wg WHO; 6) współistnienie innych aktywnych nowotworów z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji; 7) wcześniejsze stosowanie trastuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym. <p>5. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. uogólnionym lub 2. miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. <p>5.1 Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzony histologicznie: <ol style="list-style-type: none"> a) rak piersi uogólniony lub b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania; 2) nadekspresja receptorowego białka HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ); 3) obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej lub ocenialnej; 		<p>oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki):</p> <ol style="list-style-type: none"> a) EKG, b) ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca), <p>5. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem</p> <p>5.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie immunohistochemiczne i/lub metodą hybrydyzacji in situ receptorowego białka HER2 lub amplifikacji genu HER2); 2) morfologia krwi a rozmazem; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie aktywności ALAT; 5) oznaczenie aktywności AspAT; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie stężenia fosfatazy zasadowej; 8) oznaczenie stężenia sodu; 9) oznaczenie stężenia potasu; 10) oznaczenie stężenia wapnia; 11) RTG lub KT klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; 12) USG lub KT jamy brzusznej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; 13) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej); u chorych a przerzutami do kości - RTG zajętych okolic lub RTG całego kośćca; 14) EKG i ECHO serca, konsultacja kardiologiczna; 15) próba ciążowa (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę); 16) KT lub MRI mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne). <p>4.2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące w czasie wyłącznego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu:

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4) stan sprawności 0-1 według WHO; 5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu i pertuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; 6) brak przeciwwskazań (w tym dotyczących wyników badań laboratoryjnych) do zastosowania docetakselu</p> <p>5.2 Określenie czasu leczenia w programie: Leczenie skojarzone pertuzumabem, trastuzumabem i docetaksem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym. Chore powinny otrzymać przynajmniej 6 cykli docetakselu, wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację. Jeżeli leczenie docetaksem zostanie przerwane z powodu toksyczności leczenie pertuzumabem i trastuzumabem może być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>5.3 Kryteria uniemożliwiające udział w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na trastuzumab, pertuzumab lub substancje pomocnicze 2) nasiloną duszność spoczynkowa związana z zaawansowaniem nowotworu lub innymi chorobami; 3) niewydolność sercowo-naczyniowa i nadciśnienie tętnicze nie poddające się leczeniu farmakologicznemu; 4) stan sprawności 2-4 według WHO; 5) ciąża i karmienie piersią; 6) stosowanie w przeszłości z powodu uogólnionego raka piersi chemioterapii lub terapii przeciw-HER2; 7) przebyte leczenie uzupełniające trastuzumabem, jeżeli okres od zakończenia terapii trastuzumabem do nawrotu raka piersi jest krótszy niż 12 miesięcy; 8) obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym potwierdzonych wynikami badania obrazowego wykonanego w sytuacji wystąpienia klinicznych wskazań; 9) inne poważne współistniejące choroby uniemożliwiające przeprowadzenie leczenia. 		<ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi a rozmazem; b) oznaczenie stężenia kreatyniny; c) oznaczanie aktywności ALAT; d) oznaczenie aktywności AspAT; e) oznaczenie stężenia bilirubiny. f) oznaczenie stężenia sodu; g) oznaczenie stężenia potasu; h) oznaczenie stężenia wapnia; <ol style="list-style-type: none"> 2) co 3 miesiące: EKG, ECHO; 3) konsultacja kardiologiczna w zależności od wskazań klinicznych; 4) co 3 miesiące lub w przypadku wskazań klinicznych (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): <ol style="list-style-type: none"> a) USG lub KT jamy brzusznej, b) RTG lub KT klatki piersiowej; 5) nie nadziej niż co 6 miesięcy: <ol style="list-style-type: none"> a) scyntygrafia kośćca (w odniesieniu do chorych a przerzutami do kości). <p>5. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGR- MIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	-------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------

6. Wyłączenie z programu:

- 1) Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego:
 - a) rozpoznanie przewodowego raka przedinwazyjnego;
 - b) zaawansowanie w stopniach I z cechą T1a i T1b oraz IIIB, IIIC i IV;
 - c) progresja choroby w trakcie stosowania leku;
 - d) niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NY-HA);
 - e) niestabilność hemodynamiczna w przebiegu choroby wieńcowej lub zastawkowej wady serca oraz nadciśnienia tętniczego i innych sytuacji klinicznych (np. wieloletnia lub niekontrolowana cukrzyca);
 - f) frakcja wyrzutu lewej komory serca poniżej 50 % wykazana w badaniu ECHO lub MUGA;
 - g) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi;
 - h) współistnienie innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy i podstawnokomórkowego raka skóry;
 - i) okres ciąży i karmienia piersią;
 - j) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze.
- 2) Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną:
 - a) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek podawany w programie;
 - b) toksyczność według WHO powyżej 3, zwłaszcza wystąpienie objawów zahamowania czynności szpiku, objawów niewydolności krążenia,
 - c) stan sprawności 3 - 4 według WHO,
 - d) progresja choroby w trakcie stosowania leku:

- wystąpienie nowych zmian nowotworowych
lub

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGR- MIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>- stwierdzenie progresji istniejących zmian - zwiększenie o przynajmniej 20% najmniejszego wymiaru istniejącej zmiany pojedynczej lub sumy najdłuższych wymiarów w przypadku mnogich zmian,</p> <ul style="list-style-type: none"> e) niewydolność krążenia i niewydolność wieńcowa oraz niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, f) ciąża. <p>3) Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego</p> <ul style="list-style-type: none"> a) progresja choroby nowotworowej b) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 wg WHO c) istotna klinicznie i utrzymująca się toksyczność stopnia przynajmniej 3 wg WHO d) pojawienie się objawów nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie, lub substancje pomocnicze <p>4) Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego</p> <ul style="list-style-type: none"> a) progresja choroby b) utrzymujące pogorszenie się stanu sprawności do stopnia 3-4 wg WHO c) istotna klinicznie i utrzymująca się toksyczność stopnia przynajmniej 3 wg WHO, zwłaszcza wystąpienie objawów zahamowania czynności szpiku lub objawów niewydolności krążenia d) pojawienie się objawów nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze. <p>5) Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem</p> <p>Kryteria zakończenia udziału w programie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥ 3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem docetakselem); b) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia; c) ciąża. 		

3.3. Wnioskowany program lekowy

Tabela 25. „Przedoperacyjne leczenie raka piersi Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C 50)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią oraz pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego lub dożylnego</p> <p>2.1 Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi; 2) nadekspresja HER2 w komórkach raka (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH); 3) wyjściowy (pierwotny) stopień zaawansowania: nowotwór w stadium wyjściowego zaawansowania III jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego (w tym rak zapalny) lub wyjściowo średnica guza powyżej 20 mm w przypadku guza pierwotnie klinicznie operacyjnego kwalifikowanego wstępnie do leczenia przedoperacyjnego 4) zamiar leczenia chirurgicznego o założeniu radykalnym polegającym na: <ol style="list-style-type: none"> a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych albo w 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). 5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; 	<p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią oraz pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego lub dożylnego</p> <p>Początkowa dawka nasycająca pertuzumabu wynosi 840 mg/kg masy ciała, podawana w 60-minutowym wlewie dożylnym, po którym co 3 tygodnie podaje się dawkę podtrzymującą 420 mg/kg przez 30-60 minut. Początkowa dawka nasycająca trastuzumabu do podawania dożylnego wynosi 8 mg/kg masy ciała. Następnie w co 3-tygodniowych odstępach podawana jest dawka podtrzymująca 6 mg/kg podawana w 3 tygodniowych odstępach. Lek podaje się w 90-minutowym wlewie dożylnym w przypadku dawki nasycenia oraz w 30-60 minutowych wlewach w przypadkach dawek podtrzymujących (w zależności od tolerancji dawki nasycenia).</p> <p>Zalecana dawka trastuzumabu do podawania podskórnego to 600 mg podawane co 3 tygodnie. Produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab można podawać w dowolnej kolejności.</p> <p>Każdorazowo po wlewie Perjeta i przed podaniem trastuzumabu oraz cytostatyku zalecane jest obserwowanie pacjentów przez 30-60 minut.</p> <p>1) całość zaplanowanego leczenia cytostatykami powinna być podana przed operacją, a leczenie uzupełniające powinno być prowadzone wyłącznie trastuzumabem (w skojarzeniu z radioterapią lub hormonoterapią – jeżeli są wskazania do ich stosowania).</p>	<p>2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią oraz pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego lub dożylnego</p> <p>2.1 Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, stopień ekspresji receptorów ER i PGR), b) morfologia krwi z rozmazem, c) poziom kreatyniny, d) poziom ALAT, e) poziom AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) USG jamy brzusznej, h) RTG klatki piersiowej, i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej), j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem, k) EKG, l) badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca), m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie i ze wskazań klinicznych n) test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę). <p>2.2 Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badania wykonywane nie rzadziej niż: <ol style="list-style-type: none"> a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania pertuzumabu, trastuzu-

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek; 7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz tj. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych); 8) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego; 9) stan sprawności 0-1 wg WHO; 10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2.2 Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu: 1) rozpoznanie wyłącznie przedinwazyjnego raka piersi; 2) pierwotne zaawansowanie w stopniu IV; 3) pierwotne zaawansowanie kliniczne guza ≤ 2 cm przy braku przeciwwskazań wynikających z punktów 2.2.: 1 i 2 3) niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA); 4) niestabilność hemodynamiczna w przebiegu: a) choroby wieńcowej, b) zastawkowej wady serca, c) nadciśnienia tętniczego, d) innych sytuacji klinicznych (np. wieloletniej lub niekontrolowanej cukrzycy); 5) frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO lub MUGA; 6) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi; 7) okres ciąży i karmienia piersią; 8) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze; 9) stan sprawności 2-4 wg WHO; 10) współistnienie innych aktywnych nowotworów złośliwych (w tym raka drugiej piersi) z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale</p>	<p>Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznowić jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym.</p> <p>2)Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem to a) maksymalnie 6 podań albo b) do czasu wystąpienia progresji choroby albo d)do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym</p> <p>2)Nie należy stosować pertuzumabu i trastuzumabu łącznie z antracyklinami.</p> <p>3) Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem to maksymalnie 18 podań licząc łącznie leczenie przedoperacyjne i pooperacyjne albo b) do czasu wystąpienia progresji choroby albo c) do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>4)W przypadku pominięcia dawki pertuzumabu i/lub trastuzumabu należy jak najszybciej podać dawkę pominiętą</p> <p>5) W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem po przerwie trwającej dłużej niż 60 dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy spowodowane zostały wystąpieniem działań niepożądanych lub progresją choroby.</p> <p>6) Sposób modyfikowania dawkowania leków oraz zasady czasowego wstrzymania podawania leków w Programie w pozostałych przypadkach zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Pertuzumab oraz zgodnie z zaleceniami</p>	<p>mabu i chemioterapii b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii: - morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksellem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu), - poziom kreatyniny, - poziom AlAT, - poziom AspAT, - stężenie bilirubiny,</p> <p>2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni: a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem). Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie. 3) Badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki): a) EKG, b) ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca),</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>nie uzyskano całkowitej remisji.</p> <p>2.3 Określenie czasu leczenia w programie: Leczenie skojarzone pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią powinno obejmować od 3 do 6 cykli leczenia a wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację. Po zabiegu operacyjnym powinno być kontynuowane leczenie monoterapią trastuzumabem tak aby łącznie z leczeniem przedoperacyjnym obejmowało ono 18 cykli lub rok aktywnej terapii .</p> <p>2.4 Kryteria zakończenia udziału w programie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥ 3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem cytostatykiem); b) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia; c) ciąża. 	<p>zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Trastuzumab.</p>	

3.4. Wkład autorów w opracowanie analizy

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[Redacted]	opis analizy problemu decyzyjnego, opracowanie piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	opis analizy problemu decyzyjnego, opracowanie piśmiennictwa
[Redacted]	opis problemu decyzyjnego, bieżące konsultacje
[Redacted]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

3.5. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja pTNM raka piersi (PUO 2014).	13
Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (Krzemieniecki 2015).	14
Tabela 3. Podtypy immunohistochemiczne raka piersi [^]	16
Tabela 4. Czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi (Szewczyk 2011).	17
Tabela 5. Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC w raku piersi* (Wolff 2014).	19
Tabela 6. Ocena amplifikacji genu HER2 wg wytycznych ASCO/CAP (Wolff 2014).	20
Tabela 7. Przegląd wskaźników przeżywalności nieleczonych chorych na raka piersi (Bloom 1964)...	21
Tabela 8. Odsetek chorych z potwierdzoną nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 (rakiem HER2-dodatnim).	29
Tabela 9. Koszty hospitalizacji rozliczne w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu złośliwych chorób piersi (kod J.08) w latach 2013-2015 (NFZ 2017).	31
Tabela 10. Koszty hospitalizacji rozliczne w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu zabiegów chirurgicznych związanych z rakiem piersi (kod J.01-J.04) w 2015 roku (NFZ 2017).	31
Tabela 11. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej z powodu z tytułu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C.50) osób ubezpieczonych w ZUS (ZUS 2017).	32
Tabela 12. Orzeczenia ustalające uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego wydane przez lekarzy orzeczników z tytułu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C.50) osób ubezpieczonych w ZUS (ZUS 2017).	32
Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne wydane przez lekarzy orzeczników ZUS dla celów rentowych z tytułu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C.50) osób ubezpieczonych w ZUS (ZUS 2017).	33
Tabela 14. Roczne koszty ponoszone przez pacjentki w związku z rakiem piersi (opracowanie własne na podstawie danych zawartych w Bogusławski 2014).	35
Tabela 15. Schematy chemioterapii wykorzystane w leczeniu indukcyjnym i uzupełniającym raka piersi (PUO 2014).	41
Tabela 16. Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia neoadjuwantowego chorych na HER2-dodatniego raka piersi.	53
Tabela 17. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla 2017 roku.	58
Tabela 18. Opis ocenianej interwencji (terapia dodana pertuzumabem), wybrane aspekty charakterystyki produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab) zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016).	61
Tabela 19. Rekomendacje AOTMiT dotyczące pertuzumabu w terapii raka piersi.	66
Tabela 20. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym HER2-dodatniego raka piersi.	70

Tabela 21. Przeglądy systematyczne oceniające związek odpowiedzi patologicznej (pCR) z istotnie klinicznymi punktami końcowymi badań klinicznych dotyczących terapii neoadjuwantowych w leczeniu raka piersi.....	87
Tabela 22. Schemat PICOS dla przeglądu badań pierwotnych i dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa.....	92
Tabela 23. Substancje stosowane w leczeniu raka piersi refundowane w Polsce (MZ 23/02/2017). 107	
Tabela 24. Program lekowy „Leczenie Raka Piersi (ICD-10 C 50)”.....	127
Tabela 25. „Przedoperacyjne leczenie raka piersi Pertuzumabem i Trastuzumabem (ICD-10 C 50)”.....	136

3.6. Spis wykresów

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów (w latach 1999-2013) z powodu raka piersi wśród kobiet w Polsce (KRN 2017).....	28
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----