



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia
zmian w zapisach programu lekowego:
„Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.**

Opracowanie nr: OT.4320.12.2018

Data ukończenia: 18 lipca 2018 r.

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	American Society of Clinical Oncology
b.d.	brak danych
CCO	Cancer Care Ontario
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>credible interval</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdania oceniające (ang. <i>European Public Assessment Reports</i>)
ESMO	European Society of Medical Oncology
ESO	European School of Oncology
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
i.v.	podanie dożylnie
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guidance Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
p	istotność statystyczna
pCR	całkowita odpowiedź patologiczna (ang. <i>pathological complete remission</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
s.c.	podskórnice
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	odchylenie standardowe
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)
WDS	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	5
3. Problem zdrowotny	22
3.1. Problem zdrowotny.....	22
4. Interwencja oceniania	25
4.1. Charakterystyka ocenianych technologii.....	25
5. Ocena proponowanych zmian	28
5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	28
5.2. Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego	29
5.3. Informacje Europejskiej Agencji Leków.....	31
5.4. Przegląd systematyczny	32
5.4.1. Metodyka	32
5.4.2. Wyniki przeglądu systematycznego.....	33
5.5. Opinie ekspertów klinicznych	36
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	38
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	38
6.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	39
6.3. Dane NFZ.....	41
7. Źródła.....	42
8. Załączniki.....	44
8.1. Strategie wyszukiwania publikacji	44

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

Zlecenie pierwotne: 25.06.2018 r.,
PLA.4604.322.2018.JKB IK: 1369413

Zlecenie poprawione: 18.07.2018 r.,
PLA.4604.322.2018.1.JKB IK:1393324

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zmian w programach lekowych:

- „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna* i podmiot odpowiedzialny:

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Podmiot Odpowiedzialny
Program lekowy B.9			
Trastuzumabum			
Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiolka po 15 ml	5909990855919	Roche Registration Limited 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City, AL7 1TW Wielka Brytania
Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg	1 fiol.	5902768001037	

*produkty lecznicze zawierające trastuzumab refundowane w ramach programu lekowego B.9 zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Leczenie raka piersi zgodnie z zapisami programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), pismem znak PLA.4604.322.2018.JKB IK: 1369413 (data wpływu do AOTMiT 25.06.2018 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmian w programie lekowym:

- „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

W załączeniu przekazane zostały proponowane, nowe zapisy ww. programu lekowego, oraz zapisy programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” zgodne z załącznikiem B.9. do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r.

Dnia 13.07.2018 r. Agencja wystąpiła do Ministra Zdrowia pismem znak: OT.4320.12.2018.JC.11 z prośbą o ograniczenie zakresu zlecenia do kluczowej zmiany w zapisach przedstawionych programów lekowych, dotyczącej objęcia refundacją dożyłnej formy trastuzumabu w ramach leczenia przedoperacyjnego (neoadiuwantowego). Minister Zdrowia dnia 18.07.2018 r., pismem znak: PLA.4604.322.2018.1.JKB IK:1393324 przychylił się do prośby Agencji ograniczając zakres zlecenia do oceny zasadności zmian polegających na zrównaniu kryteriów leczenia postacią podskórną i dożylną trastuzumabu.

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

Niniejsze opracowanie, zgodnie ze zleceniem MZ z dnia 18.07.2018 r, znak: PLA.4604.322.2018.1.JKB IK:1393324, odnosi się do kluczowej zmiany w zapisach przedstawionych programów lekowych, dotyczącej objęcia refundacją dożyłnej formy trastuzumabu w ramach leczenia przedoperacyjnego (neoadiuwantowego). Tym niemniej jednak w poniższej tabeli przedstawiono zbiorczo wszystkie zidentyfikowane przez analityków Agencji różnice między proponowaną w piśmie PLA.4604.322.2018.JKB treścią programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” a treścią programu zgodną z załącznikiem B.9. do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r.

Ponieważ są to zmiany, które zgodnie z aktualnym na dzień przekazywania niniejszego opracowania Obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.51) obowiązują od dnia 01.07.2018 r., a ocena ich wszystkich zgodnie zasadami HTA byłaby bardzo czasochłonna i bez gwarancji zdobycia wiarygodnych danych pozwalających na jednoznaczną ocenę ich wpływu zakres niniejszego opracowania zawężono do oceny zasadności kluczowej zmiany w zapisach przedstawionych programów lekowych, dotyczącej objęcia refundacją dożyłnej formy trastuzumabu w ramach leczenia przedoperacyjnego (neoadiuwantowego).

Tabela 1. Wykaz różnic między proponowaną w piśmie PLA.4604.322.2018.JKB treścią programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” a treścią programu zgodną z załącznikiem B.9. do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. Różnice między zapisami oznaczono podkreśleniem.

Zapisy programu lekowego B.9. zgodne z załącznikiem B.9. do obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r.	Zapisy programu lekowego B.9. z proponowanymi w piśmie PLA.4604.322.2018.JKB zmianami
Różnice w zapisach DLA PODANIA PODSKÓRNEGO trastuzumabu w leczeniu PRZEDOPERACYJNYM LUB POOPERACYJNYM raka piersi	
<p>Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantwe) lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem <u>do podawania podskórnego</u> ⁽⁰⁾</p> <p>2.1 Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi;</p> <p>2) nadekspresja HER2 w komórkach raka (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik k /+ w badaniu ISH);</p> <p>3) stopień zaawansowania:</p> <p>a) nowotwór pierwotnie klinicznie operacyjny: - wyjściowo średnica guza powyżej 10 mm lub cecha cN1</p> <p>lub</p> <p><u>co najmniej cecha pT1c⁽²⁾ lub obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanej wcześniej chemioterapii wstępnej,</u></p> <p>albo</p> <p>b) nowotwór w stadium zaawansowania III jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego <u>lub średnica guza powyżej 20 mm w przypadku guza pierwotnie klinicznie operacyjnego kwalifikowanego wstępnie do leczenia przedoperacyjnego</u>⁽⁶⁾</p> <p>albo</p> <p>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;</p> <p>4) leczenie chirurgiczne lub jego zamiar o założeniu radykalnym polegające na:</p> <p>a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii</p> <p>lub</p> <p>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).</p> <p>Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych</p>	<p>Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantwe) lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem</p> <p>1.1 Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi;</p> <p>2) nadekspresja HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+ w badaniu ISH);</p> <p>3) stopień zaawansowania:</p> <p>a) nowotwór pierwotnie klinicznie operacyjny: – wyjściowo średnica guza powyżej 10 mm lub cecha cN1, <u>jeśli chore były poddane systemowemu leczeniu przedoperacyjnemu</u>,⁽¹⁾</p> <p>lub</p> <p>– <u>średnica komponentu inwazyjnego powyżej 10 mm⁽³⁾ lub obecność przerzutu lub⁽⁴⁾ przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanego systemowego leczenia przedoperacyjnego</u>,⁽⁵⁾</p> <p>albo</p> <p>b) nowotwór w stadium zaawansowania III, jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego</p> <p>albo</p> <p>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;</p> <p>4) leczenie chirurgiczne lub jego zamiar o założeniu radykalnym polegające na:</p> <p>a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii</p> <p>lub</p> <p>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).</p> <p>Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3 lit. c.</p>

na podstawie pkt 3 lit. c.

5) czynniki ryzyka nawrotu raka wykazane na podstawie histologicznego badania materiału pooperacyjnego w przypadku kwalifikacji do leczenia adiuwantowego bez wstępnej przedoperacyjnej chemioterapii:

a) obecność przerzutów w węzłach chłonnych dołu pachowego (cecha pN+)⁽⁷⁾

lub

b) największa średnica komponentu inwazyjnego guza powyżej 10 mm w przypadku nieobecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha pNO).⁽⁸⁾

6) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA⁽⁹⁾ (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 szp. ku kostnego;

10) stan sprawności 0-1 wg WHO;

11) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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 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 nie uzyskano całkowitej remisji.

5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;

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.

1.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

a) rozpoznanie wyłącznie przedinwazyjnego raka piersi;

b) pierwotne zaawansowanie w stopniu IV;

c) niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA);

d) 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;

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 przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnokomórkowego raka skóry a bo wcześniejsze zachorowanie na jakkolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji.

Różnice w zapisach DLA PODANIA DOŻYLNego trastuzumabu w leczeniu POOPERACYJNYM raka piersi

Leczenie pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego ⁽⁰⁾

1.1 Kryteria kwalifikacji

- 1) histologiczne rozpoznanie raka piersi;
- 2) nadekspresja receptora⁽¹⁾ HER2 w komórkach raka (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu metoda hybrydyzacji in situ⁽¹⁾ (ISH));
- 3) nowotwór pierwotnie operacyjny (wyjściowy stopień zaawansowania (I - T1c N0, II - T0-2 N0-1 lub IIIA - T3 N1) ⁽³⁾);
- 4) zaawansowanie umożliwiające leczenie chirurgiczne po zastosowaniu wstępnej chemioterapii i uzyskaniu możliwości chirurgicznego leczenia o założeniu doszczętnym w stopniu IIIA (T0-3 N2) ⁽⁴⁾;
- 5) leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na:
 - 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:
 - 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 pN0); ⁽¹⁰⁾
- 7) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA ⁽¹¹⁾ (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;

Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantwe) lub ⁽⁰⁾ pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem

1.1 Kryteria kwalifikacji:

- 1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi;
- 2) nadekspresja HER2 w komórkach raka inwazyjnego⁽¹⁾ (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);
- 3) stopień zaawansowania:
 - a) nowotwór pierwotnie klinicznie ⁽²⁾ operacyjny:
 - wyjściowo średnica guza powyżej 10 mm lub cecha cN1, jeśli chore były poddane systemowemu leczeniu przedoperacyjnemu, ⁽³⁾
 - lub
 - średnica komponentu inwazyjnego powyżej 10 mm lub obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanego systemowego leczenia przedoperacyjnego, ⁽³⁾
 - albo
 - b) nowotwór w stadium zaawansowania III ⁽³⁾, jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego ⁽⁴⁾
 - 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; ⁽⁵⁾
- 4) leczenie chirurgiczne lub jego zamiar ⁽⁶⁾ o założeniu radykalnym polegające na:
 - a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii ⁽⁷⁾
 - lub
 - b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii ⁽⁸⁾ z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające).

Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3 lit. c. ⁽⁹⁾
- 5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;
- 6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek; ⁽¹¹⁾
- 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); ⁽¹²⁾
- 8) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego; ⁽¹³⁾

<p>8) wykluczenie ciąży.</p>	<p>9) <u>stan sprawności 0-1 wg WHO;</u> ⁽¹⁴⁾ 10) <u>wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.</u> ⁽¹⁵⁾ <u>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</u> ⁽¹⁶⁾ 1.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu: 1) <u>rozpoznanie wyłącznie przedinwazyjnego raka piersi;</u> 2) <u>pierwotne zaawansowanie w stopniu IV;</u> 3) <u>niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA);</u> 4) <u>niestabilność hemodynamiczna w przebiegu:</u> e) <u>choroby wieńcowej,</u> f) <u>zastawkowej wady serca,</u> g) <u>nadciśnienia tętniczego,</u> h) <u>innych sytuacji klinicznych (np. wieloletniej lub niekontrolowanej cukrzycy);</u> 5) <u>frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO;</u> 6) <u>niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi;</u> 7) <u>okres ciąży i karmienia piersią;</u> 8) <u>przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze;</u> 9) <u>stan sprawności 2-4 wg WHO;</u> 10) <u>współistnienie innych aktywnych nowotworów złośliwych 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 nie uzyskano całkowitej remisji.</u> ⁽¹⁷⁾</p>
Różnice w zapisach DLA PODANIA DOŻYLNIEGO trastuzumabu albo lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu PRZERZUTOWEGO RAKA PIERSI	
<p>3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem <u>do podawania dożylnego</u> ⁽⁹⁾ albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną 3.1 Kryteria kwalifikacji 1) histologiczne rozpoznanie raka piersi z przerzutami (IV stopień) - <u>(dla</u> ⁽¹⁾ <u>trastuzumabu i lapatynibu z kapecytabiną);</u> 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 <u>schematów</u> ⁽⁵⁾ chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów (dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii); 4) udokumentowana progresja po <u>uprzednim</u> ⁽⁸⁾ <u>leczeniu trastuzumabem jest kryterium włączenia do leczenia</u> ⁽⁹⁾ <u>lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną;</u> 5) udokumentowana nadekspresja <u>receptora</u> ⁽⁶⁾ <u>HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub</u></p>	<p>2. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną 2.1 Kryteria kwalifikacji: 1) histologiczne rozpoznanie raka piersi a) z przerzutami (IV stopień <u>zaawansowania</u>) ⁽¹⁾ – <u>dotyczy</u> ⁽¹⁾ <u>trastuzumabu i lapatynibu w skojarzeniu</u> ⁽¹⁾ <u>z kapecytabiną</u> albo b) <u>miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania – dotyczy wyłącznie trastuzumabu;</u> ⁽²⁾ 2) udokumentowana nadekspresja HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH); 3) wcześniejsze leczenie: a) udokumentowane niepowodzenie leczenia z wykorzystaniem: – chemioterapii z użyciem antracyklin lub w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania antracyklin <u>leków z innej grupy</u> ⁽³⁾ – dla trastuzumabu stosowanego z lekiem o działaniu cytotoksycznym <u>lub</u> ⁽⁴⁾ – co najmniej 2 <u>linii</u> ⁽⁵⁾ chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów - dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii</p>

<p>amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu <u>metodą hybrydyzacji in situ</u> ⁽⁶⁾ (ISH));</p> <p>6) stan sprawności 0-2 wg WHO;</p> <p>7) <u>prawidłowe wskaźniki czynności</u> ⁽¹⁰⁾ nerek;</p> <p>8) <u>prawidłowe wskaźniki czynności</u> ⁽¹¹⁾ wątroby (<u>możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz to znaczy do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych</u>); ⁽¹²⁾</p> <p>9) <u>prawidłowe wskaźniki czynności</u> ⁽¹³⁾ szpiku;</p> <p>10) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO <u>lub MUGA</u> ⁽¹⁴⁾ (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;</p> <p>11) nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z zaawansowanym nowotworem;</p> <p>12) wykluczenie ciąży.</p> <p>Nieuzasadnione jest włączanie do leczenia trastuzumabem w ramach leczenia przerzutowego raka piersi świadczeniobiorców, u których zastosowano ten lek w leczeniu adiuwantowym raka piersi.</p>	<p>albo</p> <p>b) <u>brak wcześniejszej chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi – wyłącznie dla trastuzumabu w skojarzeniu z inh bitorem aromatazy</u>, ⁽⁷⁾</p> <p>albo</p> <p>c) udokumentowana progresja po leczeniu trastuzumabem – dla lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną;</p> <p>4) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;</p> <p>5) <u>brak cech klinicznie istotnej niewydolności</u> ⁽¹⁰⁾ nerek;</p> <p>⁶⁾ <u>brak cech klinicznie istotnej niewydolności</u> ⁽¹¹⁾ wątroby (u chorych bez przerzutów do <u>wątroby wzrost aktywności transaminaz nie może przekraczać 3-krotności górnej granicy normy</u>); ⁽¹²⁾</p> <p>7) <u>brak cech klinicznie istotnej niewydolności</u> ⁽¹³⁾ szpiku kostnego;</p> <p>8) nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z zaawansowanym nowotworem;</p> <p>9) stan sprawności 0-2 wg WHO;</p> <p>10) wykluczenie ciąży <u>u kobiet w wieku przedmenopauzalnym</u> ⁽¹⁵⁾.</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</u> ⁽¹⁶⁾</p> <p>Nieuzasadnione jest włączenie do leczenia trastuzumabem <u>jako jedynym lekiem anti-HER2</u>, ⁽¹⁷⁾ w ramach leczenia przerzutowego raka piersi świadczeniobiorców, u których zastosowano ten lek w leczeniu <u>neoadiuwantowym lub</u> ⁽¹⁸⁾ adiuwantowym raka piersi.</p> <p>2.2 Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <p>1) <u>niewydolność krążenia, niewydolność wieńcowa, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;</u></p> <p>2) <u>niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi;</u></p> <p>3) <u>okres ciąży i karmienia piersią;</u></p> <p>4) <u>przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze;</u></p> <p>5) <u>stan sprawności 3-4 wg WHO;</u></p> <p>6) <u>współistnienie innych aktywnych nowotworów z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnowomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakiegokolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji;</u></p> <p>7) <u>wcześniejsze stosowanie trastuzumabu w leczeniu neoadiuwantowym lub adiuwantowym – nie dotyczy leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną.</u> ⁽¹⁹⁾</p>
Różnice w zapisach dla PODANIA PODSKÓRNEGO trastuzumabu w leczeniu PRZERZUTOWEGO raka piersi	
<p>4. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem <u>do podawania podskórnego</u> ⁽⁰⁾:</p> <p>4.1 Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) histologiczne rozpoznanie raka piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania);</p>	<p>2. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem <u>albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</u> ⁽⁰⁾</p> <p>2.2. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) histologiczne rozpoznanie raka piersi</p> <p>a) z przerzutami (IV stopień zaawansowania) – <u>dotyczy trastuzumabu i lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną</u> ⁽¹⁾</p>

- 2) udokumentowana nadekspresja HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik k /+/- w badaniu ISH);
- 3) wcześniejsze leczenie:
- a) udokumentowane niepowodzenie leczenia z wykorzystaniem:
- 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⁽³⁾ (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.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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 neoadiuwantowym lub adiuwantowym raka piersi.

4.2 Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

- 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 podstawnokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie

albo

- b) miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania – dotyczy wyłącznie trastuzumabu;⁽²⁾
- 2) udokumentowana nadekspresja HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/- w badaniu ISH);
- 3) wcześniejsze leczenie:
- a) udokumentowane niepowodzenie leczenia z wykorzystaniem:
- 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,
- albo
- c) udokumentowana progresja po leczeniu trastuzumabem – dla lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną;⁽⁴⁾

- 4) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) 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.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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 neoadiuwantowym lub adiuwantowym raka piersi.

2.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

- 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 podstawnokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało

<p>uzyskano całkowitej remisji;</p> <p>7) wcześniejsze stosowanie trastuzumabu w leczeniu neoadiuwantowym lub adiuwantowym.</p>	<p>charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji;</p> <p>7) wcześniejsze stosowanie trastuzumabu w leczeniu neoadiuwantowym lub adiuwantowym – nie dotyczy leczenia lapatyn bem w skojarzeniu z kapecytabiną⁽⁵⁾.</p>
Różnice w zapisach dotyczących WYŁĄCZENIA Z PROGRAMU	
<p>6. Wyłączenie z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Leczenie pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem <u>do podawania dożylnego</u>⁽⁰⁾: <ol style="list-style-type: none"> a) <u>rozpoznanie przewodowego raka przedinwazyjnego</u>⁽²⁾; b) <u>zaawansowanie w stopniach I z cechą T1a i T1b oraz IIIB, IIIC i IV</u>⁽⁴⁾; c) <u>progresja choroby w trakcie stosowania leku</u>⁽¹⁾; d) <u>niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA)</u>⁽⁷⁾; e) <u>niestabilność hemodynamiczna w przebiegu choroby wieńcowej lub zastawkowej wady serca oraz nadciśnienia tętniczego i innych sytuacji klinicznych (np. wieloletnia lub niekontrolowana cukrzyca)</u>⁽⁸⁾; f) <u>frakcja wyrzutu lewej komory serca poniżej 50 % wykazana w badaniu ECHO lub MUGA</u>⁽⁹⁾; g) <u>niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi</u>⁽¹⁰⁾; h) <u>współistnienie innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy i podstawnomórkowego raka skóry</u>⁽¹¹⁾; i) <u>okres ciąży i karmienia piersią</u>⁽¹²⁾; j) <u>przeciwwskazania do stosowania</u>⁽⁶⁾ trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze. 2) <u>Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego</u>⁽⁰⁾ <u>albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</u>: <ol style="list-style-type: none"> a) <u>wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek podawany w programie</u>⁽¹³⁾; b) <u>toksyczność według WHO powyżej 3</u>,⁽¹⁴⁾ zwłaszcza wystąpienie objawów zahamowania czynności szpiku, objawów niewydolności krążenia, c) <u>stan sprawności 3 - 4 według WHO</u>, d) <u>progresja choroby w trakcie stosowania leku</u>:⁽¹⁶⁾ - <u>wystąpienie nowych zmian nowotworowych</u>⁽¹⁷⁾ <u>lub</u> - <u>stwierdzenie progresji istniejących zmian - zwiększenie o przynajmniej 20% najmniejszego wymiaru istniejącej zmiany pojedynczej lub sumy najdłuższych wymiarów w przypadku mnogich zmian</u>,⁽¹⁸⁾ e) <u>niewydolność krążenia i niewydolność wieńcowa oraz niekontrolowane nadciśnienie tętnicze</u>,⁽¹⁹⁾ f) <u>cięża</u>.⁽²⁰⁾ 3) <u>Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego</u>⁽⁰⁾ <ol style="list-style-type: none"> a) <u>progresja choroby nowotworowej</u> b) <u>utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 wg WHO</u> c) <u>istotna klinicznie i utrzymująca się toksyczność stopnia przynajmniej 3 wg WHO</u> d) <u>pojawienie się objawów nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie, lub substancje pomocnicze</u> 4) <u>Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego</u>⁽⁰⁾ 	<p>3. Wyłączenie z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Leczenie <u>przedoperacyjne (neoadiuwantowe)</u>⁽⁰⁾ <u>lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem</u>: <ol style="list-style-type: none"> a) <u>progresja choroby nowotworowej</u>⁽¹⁾, b) <u>utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 wg WHO</u>⁽³⁾, c) <u>istotna klinicznie i utrzymująca się toksyczność stopnia przynajmniej 3 wg WHO</u>⁽⁵⁾, d) <u>pojawienie się objawów</u>⁽⁶⁾ <u>nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie, lub substancje pomocnicze</u>; 2) <u>Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</u>: <ol style="list-style-type: none"> a) <u>progresja choroby</u>, b) <u>utrzymujące pogorszenie się</u>⁽¹⁵⁾ <u>stanu sprawności do stopnia 3-4 wg WHO</u>, c) <u>istotna klinicznie i utrzymująca się toksyczność stopnia przynajmniej 3 wg</u>⁽¹⁴⁾ <u>WHO</u>, zwłaszcza wystąpienie objawów zahamowania czynności szp ku lub objawów niewydolności krążenia, d) <u>pojawienie się objawów nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje</u>

<p>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> <p>5) Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem</p> <p><u>Kryteria zakończenia udziału w programie ⁽⁰⁾:</u></p> <p>a) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥ 3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem docetakselem); b) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia; c) ciąża.</p>	<p><u>pomocnicze ⁽¹³⁾:</u></p> <p>1) Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem: 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> <p>2) Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną ⁽⁰⁾: 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> <p>3) Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem: a) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥ 3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem docetakselem); b) utrzymujące pogorszenie się stanu sprawności do stopnia 3-4 wg WHO, ⁽²¹⁾ c) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia; d) ciąża.</p>
Różnice w zapisach dotyczących SCHEMATU DAWKOWANIA leków w programie	
<p>1. Leczenie pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem <u>do podawania dożylnego</u> <u>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-</u></p>	<p>1. Leczenie <u>przedoperacyjne (neoadiuwantowe) lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem</u> 1) <u>Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z ChPL ⁽¹⁾</u> 2) <u>W programie lekowym trastuzumab podaje się:</u></p>

minutowym wlewie dożylnym. ⁽¹⁾

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. ⁽¹⁾

Leczenie trastuzumabem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.

2. Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego ⁽⁹⁾

1) Zalecana dawka trastuzumabu do podawania podskórnego to 600 mg podawane co 3 tygodnie. ⁽¹⁾

2) W przypadku pominięcia dawki trastuzumabu do podawania podskórnego należy jak najszybciej podać dawkę pominiętą

3) Powyższy schemat dawkowania stosuje się: ⁽⁹⁾

- po zakończeniu chemioterapii adiuwantowej z antracyklinami,
- po zakończeniu chemioterapii adiuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitaksemem lub docetaksemem,
- w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny,
- w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adiuwantowej opartej o trastuzumab ⁽¹⁰⁾. W tym przypadku ⁽¹¹⁾ 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

- po zakończeniu chemioterapii adiuwantowej z antracyklinami,
- po zakończeniu chemioterapii adiuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitaksemem lub docetaksemem,
- w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny,
- w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adiuwantowej. ⁽²⁾

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). ⁽³⁾

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 jednocześnie z antracyklinami. ⁽⁶⁾
- Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa:
 - maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań (w tym w schemacie określonym w pkt 2 lit. d) ⁽⁷⁾ albo
 - do czasu wystąpienia progresji choroby albo
 - do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.
- 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⁾

2. Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem

1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z ChPL. ⁽¹⁾

2) W programie lekowym trastuzumab podaje się ⁽⁹⁾:

- po zakończeniu chemioterapii adiuwantowej z antracyklinami,
- po zakończeniu chemioterapii adiuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitaksemem lub docetaksemem,
- w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny,
- w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adiuwantowej.

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.

- Rozpoczęcie leczenia jest możliwe podczas stosowania chemioterapii, radioterapii lub hormonoterapii.
- Nie należy stosować trastuzumabu jednocześnie z antracyklinami.
- Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa:
 - maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań (w tym w schemacie określonym w pkt 2 lit. d) ⁽⁹⁾ albo
 - do czasu wystąpienia progresji choroby

<p>leczeniu operacyjnym.</p> <p>4) Rozpoczęcie leczenia jest możliwe podczas stosowania chemioterapii, radioterapii lub hormonoterapii.</p> <p>5) Nie należy stosować trastuzumabu jednocześnie z antracyklinami.</p> <p>6) Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem do podawania podskórnego trwa:</p> <p>a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań (w tym w schemacie określonym w pkt 3 lit. d)⁽⁹⁾</p> <p>albo</p> <p>b) do czasu wystąpienia progresji choroby</p> <p>albo</p> <p>c) do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>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.</p> <p>8) <u>Podawanie trastuzumabu może zostać zmodyfikowane zgodnie z zasadami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zależności od wartości frakcji wyrzutowej lewej komory serca. (12)</u></p> <p>3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego⁽⁹⁾</p> <p><u>Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg masy ciała.</u></p> <p><u>Następnie podaje się cotygodniową dawkę leku 2 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie tygodnia od podania dawki nasycającej. Alternatywnie zalecany jest poniższy schemat dawek nasycającej i podtrzymującej w monoterapii i leczeniu skojarzonym z paklitakselem, docetakselem lub inhibitorem aromatazy:</u></p> <p><u>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 we wlewie przez około 90 min.⁽¹⁾</u></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><u>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.</u></p> <p><u>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.⁽¹⁾</u></p> <p>5. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego (0)</p> <p>1) <u>Zalecana dawka trastuzumabu do podawania podskórnego to 600 mg podawane co 3 tygodnie.⁽¹⁾</u></p> <p>2) <u>W przypadku pominięcia dawki trastuzumabu do podawania podskórnego należy jak najszybciej podać dawkę pominiętą⁽¹⁾</u></p> <p>3) <u>Powyższy schemat stosuje się⁽⁹⁾:</u></p> <p>a) w monoterapii</p> <p>lub</p> <p>b) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy.</p>	<p>albo</p> <p>c) do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>6) 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>3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem</p> <p>1) <u>Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z ChPL.⁽¹⁾</u></p> <p>2) W programie lekowym trastuzumab podaje się:</p> <p>a) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy lub</p> <p>b) w monoterapii.</p> <p>3) Leczenie trastuzumabem trwa do czasu:</p> <p>a) wystąpienia progresji choroby lub</p> <p>b) wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>4. Leczenie uogólnionego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p><u>Dawkowanie lapatynibu i kapecytabiny zgodnie z ChPL.⁽¹⁾</u></p> <p>5. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem</p> <p>1) <u>Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z ChPL.⁽¹⁾</u></p> <p>2) <u>W programie lekowym trastuzumab podaje się⁽⁹⁾:</u></p> <p>a) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy lub</p> <p>b) w monoterapii.</p> <p>3) Leczenie trastuzumabem trwa do czasu:</p> <p>a) wystąpienia progresji choroby lub</p> <p>b) wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p>
--	--

<p>4) Leczenie trastuzumabem <u>do podawania podskórnego</u> ⁽⁰⁾ trwa do czasu:</p> <p>a) wystąpienia progresji choroby lub b) wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>5) <u>Podawanie trastuzumabu może zostać zmodyfikowane zgodnie z zasadami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zależności od wartości frakcji wyrzutowej lewej komory serca.</u> ⁽¹²⁾</p> <p>6. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem</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>	<p>6. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem</p> <p>Dawkowanie pertuzumabu, trastuzumabu, docetakselu, kryteria i sposób modyfikowania dawkowania leków oraz zasady czasowego wstrzymania podawania, leków w programie zgodnie z ChPL pertuzumabu.</p>
<p>Różnice w zapisach dla BADAŃ DIAGNOSTYCZNYCH wykonanych w ramach programu</p>	
<p>1. Leczenie pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem <u>do podawania dożylnego</u> ⁽⁰⁾</p> <p>1.1 Wykaz badań przy kwalifikacji</p> <p>a) badanie immunohistochemiczne lub metodą hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji receptora ⁽¹⁾ HER2, <u>obecność</u> ⁽¹⁾ receptorów ER i PGR);</p> <p>b) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>c) poziom kreatyniny;</p> <p>d) poziom AlAT;</p> <p>e) poziom AspAT;</p> <p>f) stężenie bilirubiny;</p> <p>g) USG jamy brzusznej;</p> <p>h) RTG klatki piersiowej <u>lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian);</u> ⁽²⁾</p> <p>i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny <u>sytuacji</u> ⁽³⁾ klinicznej);</p> <p>j) EKG, badanie ECHO <u>lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca)</u> ⁽⁵⁾;</p> <p>k) konsultacja kardiologiczna.</p> <p>1.2 Monitorowanie leczenia</p> <p>Badanie przeprowadzane <u>co 3 tygodnie</u> ⁽⁷⁾:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>b) poziom kreatyniny;</p> <p>c) poziom AlAT;</p> <p>d) poziom AspAT;</p> <p>e) stężenie bilirubiny;</p> <p>f) <u>EKG</u> ⁽¹³⁾.</p> <p>Badanie ECHO ⁽¹⁴⁾ lub MUGA ⁽¹⁵⁾ (scyntygrafia bramkowana serca) przeprowadzane w 9, 18, 27, 36 i</p>	<p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) lub ⁽⁰⁾ pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem</p> <p>1.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <p>a) <u>dostępny wynik</u> ⁽¹⁾ badania immunohistochemicznego lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, <u>stopień ekspresji</u> ⁽¹⁾ receptorów ER i PGR),</p> <p>b) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>c) poziom kreatyniny,</p> <p>d) poziom AlAT,</p> <p>e) poziom AspAT,</p> <p>f) stężenie bilirubiny,</p> <p>g) USG jamy brzusznej,</p> <p>h) RTG klatki piersiowej,</p> <p>i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej),</p> <p>j) <u>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.</u> ⁽⁴⁾</p> <p>k) EKG,</p> <p>l) badanie ECHO,</p> <p>m) konsultacja kardiologiczna – <u>wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego.</u> ⁽⁵⁾</p> <p>n) <u>test ciążowy (u kobiet w wieku przedmenopauzalnym).</u> ⁽⁶⁾</p> <p>1.2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Badania wykonywane <u>nie rzadziej niż:</u></p> <p>a) <u>raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii</u> ⁽⁷⁾</p> <p>b) <u>raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii:</u> ⁽⁸⁾</p> <p>– morfologia krwi z rozmazem (<u>w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksellem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu.</u>) ⁽⁹⁾</p> <p>– poziom kreatyniny,</p> <p>– poziom AlAT,</p>

<p><u>45 tygodniu oraz następnie w przypadku kontynuacji leczenia co trzy podania trastuzumabu.</u></p> <p>2. Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego</p> <p>2.1 Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <p>a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, stopień ekspresji receptorów ER i PGR),</p> <p>b) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>c) poziom kreatyniny,</p> <p>d) poziom AlAT,</p> <p>e) poziom AspAT,</p> <p>f) stężenie bilirubiny,</p> <p>g) USG jamy brzusznej,</p> <p>h) RTG klatki piersiowej,</p> <p>i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej),</p> <p>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,</p> <p>k) EKG,</p> <p>l) badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca)⁽⁵⁾,</p> <p>m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie ⁽¹⁵⁾,</p> <p>n) test ciążowy (u kobiet w wieku przedmenopauzalnym).</p> <p>2.2 Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Badania wykonywane nie rzadziej niż:</p> <p>a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii</p> <p>b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii:</p> <p>- morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z</p>	<p>– poziom AspAT,</p> <p>– stężenie bilirubiny,</p> <p>2) <u>Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni:</u> ⁽¹⁰⁾</p> <p>a) <u>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.</u> ⁽¹¹⁾</p> <p>3) <u>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).</u> ⁽¹²⁾</p> <p>a) <u>EKG,</u> ⁽¹³⁾</p> <p>b) <u>ECHO.</u> ⁽¹⁴⁾</p> <p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem</p> <p>1.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <p>a) <u>dostępny wynik</u> ⁽¹⁾ badania immunohistochemicznego lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, stopień ekspresji receptorów ER i PGR),</p> <p>b) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>c) poziom kreatyniny,</p> <p>d) poziom AlAT,</p> <p>e) poziom AspAT,</p> <p>f) stężenie bilirubiny,</p> <p>g) USG jamy brzusznej,</p> <p>h) RTG klatki piersiowej,</p> <p>i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej),</p> <p>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,</p> <p>k) EKG,</p> <p>l) badanie ECHO,</p> <p>m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi <u>istotnymi</u> ⁽¹⁵⁾ schorzeniami układu sercowo-naczyniowego,</p> <p>n) test ciążowy (u kobiet w wieku przedmenopauzalnym).</p> <p>1.2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Badania wykonywane nie rzadziej niż:</p> <p>a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii</p> <p>b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii:</p> <p>– morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksemem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym</p>
---	---

<p>paklitaksem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu),</p> <ul style="list-style-type: none"> - poziom kreatyniny, - poziom AlAT, - poziom AspAT, - stężenie bilirubiny, <p>2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni:</p> <p>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.</p> <p>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):</p> <p>a) EKG,</p> <p>b) ECHO lub <u>MUGA (scyntygrafia bramkowana serca)</u> ⁽⁵⁾,</p> <p>3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem <u>do podawania dożylnego</u> ⁽⁰⁾ albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>3.1 Wykaz badań przy kwalifikacji</p> <p>a) badanie immunohistochemiczne lub metodą hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji receptora ⁽¹⁾ HER2, <u>obecność receptorów</u> ⁽¹⁾ ER i PGR);</p> <p>b) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>c) poziom kreatyniny;</p> <p>d) poziom AlAT;</p> <p>e) poziom AspAT;</p> <p>f) stężenie bilirubiny;</p> <p>g) USG jamy brzusznej;</p> <p>h) RTG - klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian);</p> <p>i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej);</p> <p>j) EKG, badanie ECHO <u>lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca)</u>;</p> <p>k) konsultacja kardiologiczna.</p> <p>3.2 Monitorowanie leczenia</p> <p><u>Badanie przeprowadzane co 3 tygodnie:</u></p> <p>a) <u>morfologia krwi z rozmazem</u>;</p> <p>b) <u>poziom kreatyniny</u>;</p> <p>c) <u>poziom AlAT</u>;</p> <p>d) <u>poziom AspAT</u>;</p> <p>e) <u>stężenie bilirubiny</u>.</p>	<p>podaniem paklitakselu),</p> <ul style="list-style-type: none"> - poziom kreatyniny, - poziom AlAT, - poziom AspAT, - stężenie bilirubiny, <p>2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni:</p> <p>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.</p> <p>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):</p> <p>a) EKG, ECHO.</p> <p>2. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem lub lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <p>a) <u>dostępny wynik</u> ⁽¹⁾ badania immunohistochemicznego lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, <u>stopień</u> ⁽¹⁾ ekspresji receptorów ⁽¹⁾ ER i PGR),</p> <p>b) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>c) poziom kreatyniny,</p> <p>d) poziom AlAT,</p> <p>e) poziom AspAT,</p> <p>f) stężenie bilirubiny,</p> <p>g) USG jamy brzusznej <u>lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian)</u>,</p> <p>h) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),</p> <p>i) scyntygrafia kośćca <u>lub inne badanie obrazowe (w zależności od oceny klinicznej)</u>,</p> <p>j) EKG,</p> <p>k) badanie ECHO,</p> <p>l) konsultacja kardiologiczna – <u>wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego</u>,</p> <p>m) <u>test ciążowy (u kobiet w wieku przedmenopauzalnym)</u>.</p> <p>2.2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) <u>Badania wykonywane nie rzadziej niż:</u></p> <p>a) <u>raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii</u></p> <p>b) <u>raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym</u>
--	--

Badania przeprowadzane co trzy podania trastuzumabu:

- 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.

4. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego**4.1 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 lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),
- 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).

4.2 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 lub w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy:

podaniem cytostatyku).

- poziom kreatyniny,
- poziom AlAT,
- poziom AspAT,
- stężenie bilirubiny.

2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące:

- a) USG jamy brzusznej lub badanie tomografii komputerowej w 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).

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.

2. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem lub lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną**2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:**

- a) dostępny wynik ⁽¹⁾ badania immunohistochemicznego lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, stopień ⁽¹⁾ ekspresji receptorów ⁽¹⁾ 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),
- 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,
- l) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego,
- m) test ciążowy (u kobiet w wieku przedmenopauzalnym).

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 lub w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy:

- morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem cytotatyku),
- poziom kreatyniny,
- poziom AlAT,
- poziom AspAT,
- stężenie bilirubiny,

2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące:

- 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),

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),

5. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem

5.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:

- 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).

4.2. Monitorowanie leczenia

- morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem cytotatyku),
- poziom kreatyniny,
- poziom AlAT,
- poziom AspAT,
- stężenie bilirubiny,

2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące:

- a) USG jamy brzusznej lub badanie tomografii komputerowej w 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),

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,
- ECHO.

3. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem

3.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:

- 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).

3.2. Monitorowanie leczenia

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:

- a) morfologia krwi a rozmazem;
 - b) oznaczenie stężenia kreatyniny;
 - c) oznaczanie aktywności AIAT;
 - d) oznaczenie aktywności AspAT;
 - e) oznaczenie stężenia bilirubiny.
 - f) oznaczenie stężenia sodu;
 - g) oznaczenie stężenia potasu;
 - h) oznaczenie stężenia wapnia;
- 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):
- a) USG lub KT jamy brzusznej,
 - b) RTG lub KT klatki piersiowej;
- 5) nie nadziej niż co 6 miesięcy:
- a) scyntygrafia kośćca (w odniesieniu do chorych a przerzutami do kości).

5. Monitorowanie programu

- 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.

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:

- a) morfologia krwi a rozmazem;
 - b) oznaczenie stężenia kreatyniny;
 - c) oznaczanie aktywności AIAT;
 - d) oznaczenie aktywności AspAT;
 - e) oznaczenie stężenia bilirubiny.
 - f) oznaczenie stężenia sodu;
 - g) oznaczenie stężenia potasu;
 - h) oznaczenie stężenia wapnia.
- 2) Co 3 miesiące:
- a) EKG i 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):
- a) USG lub KT jamy brzusznej,
 - b) RTG lub KT klatki piersiowej.
- 5) Nie nadziej niż co 6 miesięcy:
- a) scyntygrafia kośćca (w odniesieniu do chorych z przerzutami do kości).

4. Monitorowanie programu

- 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 elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych 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.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Rak piersi/sutka (ang. breast cancer) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Źródło: Szczeklik 2017

Klasyfikacja i obraz kliniczny

1) Klasyfikacja według kodu ICD-10:

- C – Nowotwory złośliwe
 - **C50 – Nowotwór złośliwy piersi**

Obraz kliniczny

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe:

1. guz piersi wyczuwalny palpacyjnie
2. zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka
3. wciągnięcie skóry lub brodawki
4. zmiany skórne na brodawce lub wokół niej
5. wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty)
6. zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy”)
7. poszerzenie żył skóry sutka
8. owrzodzenie skóry sutka
9. powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym

Źródło: Szczeklik 2017

Etiologia i patogeneza

U blisko 75% kobiet nie występują żadne obecnie znane czynniki ryzyka. Do czynników ryzyka zachorowania należą:

- 1) wiek – wzrost zachorowalności >35. rż., szczyt w grupie wiekowej 50-70 lat
- 2) czynniki genetyczne
 - a) występowanie raka piersi w rodzinie (dotyczy ok. 10% chorych), szczególnie u krewnych 1.stopnia. Ryzyko wzrasta jeszcze bardziej, jeśli zachorowania u krewnych wystąpiły przed 35. rż.
 - b) rak piersi uwarunkowany genetycznie – może współwystępować także inny nowotwór: rak jajnika, trzonu macicy, gruczołu krokowego lub jelita grubego. Za przyczynę uznaje się mutacje genów BRCA1, BRCA2 i TP53. U nosicielek tych mutacji ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia sięga 50-85%.
- 3) czynniki hormonalne
 - a) endogenne – wczesna pierwsza miesiączka lub późna menopauza (>55 rż.), brak potomstwa lub późne macierzyństwo (>30 rż.)
 - b) egzogenne – doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny, długotrwała hormonalna terapia zastępcza
- 4) otyłość, zwłaszcza u kobiet po menopauzie
- 5) choroby proliferacyjne
- 6) wcześniejszy rak jednej piersi zwiększa istotnie ryzyko zachorowania na raka drugiego sutka
- 7) dieta (zwiększenie ryzyka u kobiet spożywających najwięcej tłuszczów zwierzęcych oraz pijących alkohol).

Źródło: Szczeklik 2017

Diagnostyka

Podejrzanie nowotworu wysuwa się na podstawie stwierdzenia guzka w piersi lub zmiany skórnej, często przez samą chorą, albo nieprawidłowej zmiany w mammografii wykonanej w ramach badań przesiewowych. Rozpoznanie potwierdza się badaniem cytologicznym lub histologicznym materiału pobranego metodą biopsji (cienkoigłowej lub gruboigłowej).

Inne badania pomocnicze mające na celu określenie stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej przed rozpoczęciem leczenia:

- 1) Mammografia – podstawowe badanie służące do rozpoznawania raka piersi
- 2) USG – zwykle stanowi uzupełnienie mammografii
- 3) MR – szczególnie u kobiet z grupy kobiet dużego lub bardzo dużego ryzyka zachorowania na raka piersi (np. mutacja genów BRCA1 i BRCA2)
- 4) Badanie patomorfologiczne – klasyfikacja histologiczna raka piersi (raki przedinwazyjne ok. 20%, raki inwazyjne (naciekające) ok. 80%)
- 5) Badania molekularne – pozwalają wyróżnić główne podtypy raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER2+ nieluminalny i bazalny („potrójnie ujemny”)
- 6) Badania laboratoryjne

Źródło: Szczeklik 2017

Leczenie

- *Leczenie operacyjne*

- 1) Mastektomia – powszechnie stosowanym zabiegiem operacyjnym jest zmodyfikowana radykalna mastektomia (sposobem Maddena), polegająca na amputacji piersi wraz z węzłami chłonnymi pachy, bez usuwania mięśnia piersiowego większego i mniejszego.
- 2) Operacja oszczędzająca – leczenie oszczędzające polega na wycięciu guza nowotworowego w granicach tkanek zdrowych oraz węzłów chłonnych pachy. Wycięcia układu chłonnego pachy można zaniechać u chorych, u których na podstawie biopsji węzła wartowniczego nie stwierdzono przerzutów.
- 3) Operacje paliatywne – zabiegi paliatywne wykonuje się w wybranych przypadkach uogólnionego raka piersi, takich jak wznowa w ścianie klatki piersiowej lub ucisk rdzenia kręgowego, przy przewidywanym co najmniej kilkumiesięcznym czasie przeżycia.

- *Radioterapia*

Najczęściej stosuje się radioterapię pooperacyjną (uzupełniającą) w zaawansowanych stadiach raka, w których nie ma pewności, czy w wyniku operacji usunięto całe utkanie nowotworowe, oraz wczesnej fazie choroby po wykonaniu zabiegu oszczędzającego.

- *Leczenie systemowe*

- 1) Uzupełniające leczenie systemowe – stosuje się prawie u wszystkich chorych w celu zniszczenia klinicznie niewykrywalnych mikroprzerzutów, które mogą istnieć już we wstępnych fazach rozwoju raka. Chemioterapia odgrywa obecnie mniejszą rolę z powodu wprowadzenia leczenia hormonalnego.
- 2) Leczenie systemowe chorych na raka piersi w stadium uogólnionym – u wielu chorych w dobrym stanie ogólnym, z przerzutami odległymi raka piersi, można skutecznie opanować proces nowotworowy za pomocą leczenia systemowego, które łagodzi objawy zaawansowanego nowotworu, może prowadzić do remisji ognisk przerzutowych oraz wyraźnie przedłużać życie. U chorych z nasiloną ekspresją receptora HER-2 na powierzchni komórek nowotworowych stosuje się trastuzumab. U wielu chorych w stadium uogólnionym stosuje się hormonoterapię.

- *Rehabilitacja*

Epidemiologia

W 2014 r. zarejestrowanego w Polsce 17 379 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 51,6/100 000) na raka piersi u kobiet, a 5975 chorych zmarło z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności 17,99/100 000). Rak piersi sporadycznie występuje również u mężczyzn (około 100 zachorowań rocznie).

Źródło: Szczeklik 2017

Rokowanie

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV - <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Źródło: Szczeklik 2017

Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna zaawansowanego raka piersi (TNM z 2017 r.)

Stopień zaawansowania (anatomiczny)*	TNM
0 (in situ)	Tis N0 M0
I (stadium miejscowe)	
IA	T1 N0 M0
IB	T0 N1mi M0 T1 N1mi M0
II (stadium regionalne wczesne)	
IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
III (stadium regionalne późne)	
IIIA	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
IIIB	T4 N0-2 M0
IIIC	T1-4 N3 M0
IV (stadium uogólnione)	T1-4 N1-3 M1

Cecha T:

T0 – nie stwierdza się guza pierwotnego; **Tis** – rak przedinwazyjny (in situ): rak przewodowy, choroba Pageta bez towarzyszącego ogniska raka naciekającego lub in situ w gruczole piersiowym; **T1** – guz ≤ 2cm (T1mi ≤ 1 mm, T1a > 1 mm i ≤ 5 mm, T1b > 5 mm i ≤ 10 mm, T1c > 10 mm i ≤ 20 mm); **T2** – guz > 2 cm i ≤ 5 cm; **T3** – guz > 5 cm; **T4** – guz każdej wielkości naciekający ścianę klatki piersiowej lub skórę (tj. owrzodzenie skóry lub makroskopowe guzki w skórze; za naciekanie skóry nie uważa się: zaciągnięcia skóry, wciągnięcia brodawki i innych niewymienionych jako naciekanie; zmiany te mogą występować w każdym innym stopniu zaawansowania T1-3); **T4a** – naciekanie ściany klatki piersiowej (naciekanie mięśni piersiowych nie oznacza naciekania ściany klatki piersiowej); **T4b** – naciekanie skóry (bez obrazu raka zapalnego); **T4c** – łącznie obecność cech charakterystycznych T4a i T4b; **T4d** – obraz raka zapalnego

Cecha N:

N0 – nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych (przy wycięciu ≥ 10 węzłów chłonnych); **N1** – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły ruchome (N1mi – mikroprzerzut [średnica 0,2-2mm]); **N2** – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza; węzły nieruchome w stosunku do siebie lub otoczenia (N2a) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeśli węzły pachowe niezajęte)(N2b); **N3** – obecne przerzuty w węzłach III piętra pachy (podobojczykowe)(N3a) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeśli są zajęte pachowe II i III piętra)(N3b) lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych o stronie guza (N3c)

Cecha M:

M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych w badaniach obrazowych lub w badaniu fizykalnym; cM0(i+) – obecność komórek raka lub depozytów komórek raka nie większych niż 0,2 mm stwierdzonych w badaniu mikroskopowym lub za pomocą metod molekularnych, np. w krwi krążącej lub w szpiku przy jednoczesnej nieobecności klinicznych lub radiologicznych objawów przerzutów; **M1** – stwierdza się przerzuty odległe

*Anatomiczną klasyfikację zaawansowania powinno się stosować wówczas, gdy nie są dostępne informacje na temat profilu molekularnego raka piersi; w przeciwnym razie należy stosować prognostyczną klasyfikację zaawansowania raka piersi.

4. Interwencja oceniania

4.1. Charakterystyka ocenianych technologii

Poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych dla poszczególnych preparatów zawierających trastuzumab podawanych w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, który stanowi załącznik B.9. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r.

Tabela 3. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Substancja czynna	trastuzumab		
Kod ATC	L01XC03 leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne		
Droga podania	dożylna	podskórna	
Dopuszczenie do obrotu	<p>25.05.2000 - pierwsze dopuszczenie do obrotu, we wskazaniu HER2-dodatni peprzutowy rak piersi.</p> <p>2006.05.22 - dla wskazania HER2-dodatni wczesny rak piersi.</p> <p>2011.12.19 - dla wskazania HER2-dodatni wczesny rak piersi w skojarzeniu z <u>neoadiuwantową</u> chemioterapią i następnie w terapii adiuwantowej opartej o Herceptin w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza > 2 cm średnicy.*</p>	2013.08.16 w zarejestrowanych dla formy dożylnych wskazaniach raka piersi	
Wskazanie zarejestrowane [na podst. pkt 4.1. ChPL]	<p>Rak piersi</p> <p style="text-align: center;"><u>Rak piersi z przerzutami</u></p> <p>Herceptin jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Upřednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i taksany, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. - w skojarzeniu z paklitakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracyklina jest niewskazana. - w skojarzeniu z docetakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. - w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem. <p><u>Wczesne stadium raka piersi</u></p> <p>Produkt Herceptin jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium:</p> <ul style="list-style-type: none"> - po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana). - po chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu 	<p>Rak piersi</p> <p style="text-align: center;"><u>Rak piersi z przerzutami</u></p> <p>Herceptin jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Upřednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i taksany, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. - w skojarzeniu z paklitakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracyklina jest niewskazana. - w skojarzeniu z docetakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. - w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem. <p><u>Wczesne stadium raka piersi</u></p> <p>Produkt Herceptin jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium:</p> <ul style="list-style-type: none"> - po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana). - po chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu 	

	<p>z paklitakselem lub docetakselem.</p> <p>- w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny.</p> <p>- w skojarzeniu z neoadiuwantową chemioterapią i następnie w terapii adiuwantowej opartej o Herceptin w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza > 2 cm średnicy.</p> <p>Herceptin powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzutowym lub wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono, za pomocą odpowiednio walidowanych testów, w komórkach guza, albo nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2.</p> <p>Rak żołądka z przerzutami</p> <p>Herceptin w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej.</p> <p>Herceptin powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, u których stwierdzono w komórkach guza nadekspresję HER2, określaną jako IHC2+ i potwierdzoną wynikami SISH lub FISH lub przez wynik IHC3+. W diagnostyce guza powinny być zastosowane odpowiednie i zwalidowane metody oceny.</p>	<p>z paklitakselem lub docetakselem.</p> <p>- w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny.</p> <p>- w skojarzeniu z neoadiuwantową chemioterapią i następnie w terapii adiuwantowej opartej o Herceptin w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza > 2 cm średnicy.</p> <p>Herceptin powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzutowym lub wczesnym rakiem piersi, u których za pomocą odpowiednio walidowanych testów, w komórkach guza stwierdzono, nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2.</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>Dawkowanie</p> <p><i>Rak piersi z przerzutami</i></p> <p><i>Schemat trzytygodniowy</i></p> <p>Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po dawce nasycającej.</p> <p><i>Schemat tygodniowy</i></p> <p>Zalecana początkowa dawka nasycająca produktu Herceptin wynosi 4 mg/kg masy ciała. Zalecana cotygodniowa dawka podtrzymująca produktu Herceptin wynosi 2 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie tygodnia od podania dawki nasycającej.</p> <p><i>Stosowanie w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem</i></p> <p>W badaniach fundamentalnych (H0648g, M77001) paklitaksel lub docetaksel był podawany następnego dnia od podania pierwszej dawki produktu Herceptin (dawkowanie, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) paklitakselu lub docetakselu) i natychmiast po kolejnych dawkach produktu Herceptin, jeżeli poprzednio podana dawka produktu Herceptin była dobrze tolerowana.</p> <p><i>Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy</i></p> <p>W badaniu podstawowym (BO16216) produkt Herceptin i anastrozol były podawane od pierwszego dnia. Nie stosowano ograniczeń odstępów czasowych podawania produktu Herceptin i anastrozolu.</p> <p><i>Wczesne stadium raka piersi</i></p> <p><i>Schemat trzytygodniowy i tygodniowy</i></p> <p>W schemacie trzytygodniowym zalecana początkowa dawka nasycająca produktu Herceptin wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca produktu Herceptin powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po dawce nasycającej.</p>	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana stała dawka leku Herceptin do podawania podskórnego wynosi 600 mg niezależnie od masy ciała pacjenta. Nie ma konieczności podawania dawki nasycającej. Dawkę należy podawać podskórną przez 2–5 minut co 3 tygodnie.</p> <p>W badaniu rejestracyjnym (BO22227) produkt Herceptin do podawania podskórnego był stosowany w chemioterapii neoadiuwantowej/ adiuwantowej u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium.</p> <p>Schemat chemioterapii przedoperacyjnej obejmował stosowanie docetakselu (75 mg/m²), po którym podawano FEC (5FU, epirubicynę i cyklofosfamid) w standardowej dawce.</p>

	<p>W schemacie tygodniowym (początkowa dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg masy ciała, a następnie 2 mg/kg masy ciała co tydzień) w skojarzeniu z paklitakselem po chemioterapii z użyciem doksorubicyny i cyklofosfamidu.</p> <p>Informacje dotyczące dawkowania w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p><i>Rak żołądka z przerzutami</i></p> <p><i>Schemat trzytygodniowy</i></p> <p>Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po dawce nasycającej.</p>	
Sposób podawania na podstawie ChPL	wlew dożylny	wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Trastuzumab wiąże się z dużym powinowactwem i specyficznością z subdomeną IV związaną z błoną w regionie zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2. Związanie trastuzumabu z receptorem HER2 hamuje niezależne od ligandu, przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu zewnątrzkomórkowej domeny jako mechanizmowi aktywacji HER2. W rezultacie trastuzumab hamuje proliferację komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2 co wykazano zarówno w badaniach <i>in vitro</i> jak i u zwierząt. Dodatkowo, trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). <i>In vitro</i> wykazano, że cytotoxyczność typu ADCC stymulowana trastuzumabem jest preferencyjnie wywierana na komórki guza wykazujące nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2.</p>	<p>Trastuzumab wiąże się z dużym powinowactwem i specyficznością z subdomeną IV zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2 w regionie wiązania go z błoną komórkową. Związanie trastuzumabu z receptorem HER2 hamuje niezależne od ligandu, przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu zewnątrzkomórkowej domeny, jako mechanizmowi aktywacji HER2. W rezultacie trastuzumab hamuje proliferację komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2, co wykazano zarówno w badaniach <i>in vitro</i> jak i u zwierząt. Dodatkowo, trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). <i>In vitro</i> wykazano, że cytotoxyczność typu ADCC stymulowana trastuzumabem jest preferencyjnie wywierana na komórki guza wykazujące nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2.</p>

* - przedstawiono jedynie informacje kluczowe dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 5.3 Informacje Europejskiej Agencji Leków).

Źródło: ChPL Herceptin, <http://www.ema.europa.eu/ema/>

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z aktualnym na dzień przekazywania niniejszego opracowania Obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.51), oprócz wymienionych wyżej produktów leczniczych zawierających trastuzumab, finansowane są również 2 produkty biopodobne zawierające trastuzumab do podania dożylnego - Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 150 mg oraz Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 420 mg. Wyżej wspomniane produkty biopodobne są refundowane w ramach omawianego programu lekowego oraz programu lekowego B.58 „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10 C16)” od dnia 1 lipca 2018 r.

5. Ocena proponowanych zmian

Niniejsze opracowanie dotyczy kluczowej zmiany w zapisach między proponowaną w piśmie PLA.4604.322.2018.JKB treścią programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, a treścią programu zgodną z załącznikiem B.9. do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r., polegającej na zrównaniu kryteriów leczenia postacią podskórną i dożylną trastuzumabu.

W opracowaniu uwzględniono rekomendacje i wytyczne kliniczne, informacje z ChPL, Informacje Europejskiej Agencji Leków (EMA), opinie ekspertów klinicznych oraz dodatkowe dane odnalezione w ramach wykonanego przeglądu systematycznego.

Należy zwrócić szczególną uwagę, że produkt leczniczy Herceptin w formie dożylny uzyskał rejestrację w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi (w tym w ramach terapii neoadiuwantowej) wcześniej niż lek w postaci podskórnej. Badaniem rejestracyjnym, na podstawie którego dopuszczono do obrotu Herceptin w formie podskórnej było badanie HannaH, zaprojektowane w celu wykazania równoważności leczenia produktem Herceptin podawanego podskórnym względem produktu Herceptin podawanego dożylnie.

Warto dodać, że produkt leczniczy Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, kod EAN: 5902768001037 (forma podskórna) został objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” od dnia 1 lipca 2016 r. Od tego czasu istnieje możliwość stosowania trastuzumabu w formie podskórnej w terapii adiuwantowej (pooperacyjnej) oraz neoadiuwantowej (przedoperacyjnej), podczas gdy trastuzumab w formie dożylny dostępny był jedynie w terapii adiuwantowej (trastuzumab w formie dożylny dostępny jest w ramach programu lekowego od 1.07.2012 r.).

5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących terapii raka piersi, szczególnie wykorzystania trastuzumabu w postaci dożylny w terapii neoadiuwantowej, w dniach 9-10 lipca 2018 r. przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home/>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; <https://www.ahrq.gov/>).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono i włączono do niniejszego opracowania 10 wytycznych:

- polskie zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 r. *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej* (PTOK),
- wytyczne amerykańskie *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) dot. systemowej terapii dla pacjentów z zaawansowanym HER2 dodatnim rakiem piersi – aktualizacja wytycznych w 2018 r. z roku 2014,
- międzynarodowy konsensus wytycznych europejskich organizacji *European School of Oncology* (ESO) i *European Society of Medical Oncology* (ESMO) dot. zaawansowanego raka piersi – ABC2,
- wytyczne amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2017 roku,
- wytyczne amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2018 roku (aktualizacja),
- wytyczne kliniczne *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) dot. zaawansowanego raka piersi (diagnostyka i leczenie) z 2017 roku, które są aktualizacją wytycznych z 2009 roku,
- wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) dot. pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu raka piersi HER2+,

- wytyczne *National Guidance Clearinghouse* (NGC) dot. wyboru optymalnych schematów chemioterapii raka piersi HER2+ na podstawie zaleceń *American Society of Clinical Oncology* ASCO oraz *Cancer Care Ontario* (CCO) z 2016 roku,
- konsensus ekspertów konferencji nt. leczenia wczesnego raka piersi w *St. Gallen* z 2011 roku,
- wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) z 2013 roku.

Odnaleziono również dokument polskich ekspertów onkologii klinicznej z 2013 roku, w którym przedstawiono polskie i międzynarodowe zalecenia dotyczące leczenia raka piersi. W przedstawionym opracowaniu wykorzystane zostały rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) oraz zalecenia międzynarodowych rekomendacji: Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO), konsensus ekspertów konferencji nt. leczenia wczesnego raka piersi, National Cancer Comprehensive Cancer Network (NCCN), a także National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) oraz zalecenia pierwszej międzynarodowej konferencji (ABC1) poświęconej zagadnieniu zaawansowanego raka piersi.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 11 dokumentów (Winczura2013, ASCO2018, St Gallen 2011, ESO/ESMO 2014, PTOK 2013, SIGN 2013, NGC2016, NCCN2017 i 2018, NICE2017, NICE2018) dotyczących leczenia raka piersi. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone pod względem występowania w terapii neoadiuwantowej raka piersi zaleceń wykorzystania trastuzumabu w postaci dożylniej. Jednakże żaden z dokumentów, nawet najbardziej aktualne nie odnoszą się do formy podania trastuzumabu. Trastuzumab w formie podskórnej został wprowadzony w 2013 roku, ale żadne z wytycznych po tej dacie nie odnoszą się do tego faktu i nie różnicują drogi podania leku. Wszystkie rekomendacje wyszczególniły terapię adiuwantową raka piersi, natomiast sześć (NICE2018, ESO/ESMO2014, SIGN2013, St Gallen2011, PTOK2013, Winczura2013) dokumentów rozróżniło terapię adiuwantową i neoadiuwantową, w tym dwa polskie (PTOK2013, Winczura2013) zalecenia używały określenia: terapia przedoperacyjna i pooperacyjna. Ciekawym stwierdzeniem w dokumencie Winczura2013 jest: „(...) nie należy dzielić chemioterapii na przed- i pooperacyjną - jeśli jest to możliwe, należy ją w całości podać przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.” Większość dokumentów zaleca stosowanie trastuzumabu w terapii raka piersi. Jedynie jeden dokument z wytycznymi NCCN2018 nie wyszczególnia w terapii trastuzumabu, jednak jest to uaktualnienie wytycznych NCCN2017, gdzie trastuzumab jest zalecany w terapii raka piersi.

Podczas wyszukiwania wytycznych i rekomendacji klinicznych odnaleziono artykuł poglądowy dotyczący roli trastuzumabu w terapii raka piersi w Polsce – „Miejsce trastuzumabu w chemioterapii neoadiuwantowej HER2-dodatniego raka piersi w kontekście aktualnie obowiązującego programu lekowego”, którego współautorem jest prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej (Wysocki 2016). Artykuł jest podsumowaniem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia przedoperacyjnego HER2-dodatniego raka piersi opartego na trastuzumabie zgodnie z zapisami programu lekowego obowiązującego w tym czasie. Cytując fragment artykułu dotyczący schematów chemioterapii przedoperacyjnej: „(...) W większości badań klinicznych ugruntowujących miejsce trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym HER2-dodatniego raka piersi lek ten był podawany w formie dożylniej. Jedynie w ramach badania III fazy HannaH stosowano trastuzumab w formie podskórnej. W badaniu tym trastuzumab podawany w iniekcjach podskórnych okazał się porównywalny z trastuzumabem stosowanym w formie dożylniej w zakresie wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych, m.in. odsetka pCR, przeżycia wolnego od nawrotu i parametrów bezpieczeństwa. W związku z ograniczeniami obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka piersi” w ramach leczenia neoadiuwantowego można stosować jedynie trastuzumab w formie podskórnej (...)”.

5.2. Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Szczegółowe informacje dotyczące wskazań rejestracyjnych, dawkowania, drogi podania i mechanizmu działania trastuzumabu w formie dożylniej oraz podskórnej przedstawiono w rozdziale 4.1 „Charakterystyka ocenianych technologii”. Poniżej przedstawiono informacje dotyczące efektywności klinicznej. Wybrano jedynie informacje odnoszące się do porównania formy dożylniej i podskórnej trastuzumabu.

W ChPL Herceptin przedstawiono m. in. wyniki badania porównującego formę podskórną do formy dożylniej trastuzumabu w celu wykazania ich równoważności – badanie HannaH (BO22227; NCT00950300), publikacja główna:

- Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, Pienkowski T, Lichinitser M, Semiglazov V, Melichar B, Jackisch C. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH

study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 Sep;13(9):869-78. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7. Epub 2012 Aug 9.

Zgodnie z ChPL Herceptin:

„Badanie BO22227 zostało zaprojektowane w celu wykazania równoważności leczenia produktem Herceptin podawanego podskórnie względem produktu Herceptin podawanego dożylnie na podstawie pierwszorzędowych punktów końcowych PK i skuteczności (odpowiednio Ctrough trastuzumabu przed dawką cyklu 8 i współczynnik pCR podczas zabiegu radykalnego). Ogółem 595 pacjentów z HER2-dodatnim operacyjnym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi (w tym zapalnym rakiem piersi) przyjmowało 8 cykli produktu Herceptin podawanego dożylnie lub produktu Herceptin podawanego podskórnie jednocześnie z chemioterapią (4 cykle docetakselu, 75 mg/m² we wlewie dożylnym, a następnie FEC([5-fluorouracyl, 500 mg/m²; epirubicynę, 75 mg/m², cyklofosfamid, po 500 mg/m² w bolusie lub wlewie dożylnym]), a następnie byli poddani leczeniu operacyjnemu i kontynuowali leczenie z użyciem produktu Herceptin podawanego dożylnie lub produktu Herceptin podawanego podskórnie wg randomizacji początkowej przez dodatkowe 10 cykli przez 1 rok leczenia.

W analizie pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności, pCR, zdefiniowanego jako brak inwazyjnych komórek nowotworowych w piersi, uzyskano wskaźniki 40,7% (95% CI: 34,7; 46,9) w grupie przyjmującej produkt Herceptin dożylnie oraz 45,4% (95% CI: 39,2%; 51,7%) w grupie przyjmującej produkt Herceptin podskórnie; różnica wynosiła 4,7 punktów procentowych na korzyść produktu Herceptin podawanego podskórnie. Dolna granica jednostronnego 97,5% przedziału ufności dla różnicy w zakresie wskaźników pCR wynosiła -4,0, wykazując równoważność produktu Herceptin podawanego podskórnie dla punktu końcowego.

Tabela 4. Podsumowanie całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR)

	Herceptin IV (N = 263)	Herceptin SC (N=260)
pCR (brak inwazyjnych komórek nowotworowych w piersi)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Nieodpowiadający na leczenie	156 (59,3%)	142 (54,6%)
Dokładnie 95% CI dla współczynnika pCR*	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Różnica w pCR (SC minus IV ramię)	4,70	
Dolna granica jednostronna 97,5% CI dla różnic w pCR**	-4,0	

*przedział ufności dla jednej próbki dwumianowej metodą Pearson-Clopper

**Korekta ciągłości Anderson i Hauck (1986) została użyta w obliczeniach

Analizy z długoterminową medianą okresu obserwacji przekraczającą 40 miesięcy potwierdziły nie mniejszą skuteczność Herceptin w formie podskórnej wobec produktu Herceptin w formie dożylnej wraz z porównywalnymi wynikami EFS i OS (w ramieniu z produktem Herceptin w formie dożylnej 3-letni odsetek EFS wyniósł 73% wobec 76% w ramieniu z Herceptin w formie podskórnej, oraz w ramieniu z produktem Herceptin w formie dożylnej 3-letni odsetek OS wyniósł 90% wobec 92% w ramieniu z produktem Herceptin w formie podskórnej)”.
 Dodatkowo w ChPL Herceptin przedstawiono wyniki badania oceniającego zmianę leczenia trastuzumabem z formy dożylnej na formę podskórną i odwrotnie – badanie PrefHer (MO22982; NCT01401166), publikacja przedstawiająca wyniki dotyczące bezpieczeństwa:

- Gligorov J, Curigliano G, Müller V, Knoop A, Jenkins V, Verma S, Osborne S, Lauer S, Machackova Z, Fallowfield L, Pivot X. Switching between intravenous and subcutaneous trastuzumab: Safety results from the PrefHer trial. *Breast.* 2017 Aug;34:89-95. doi: 10.1016/j.breast.2017.05.004. Epub 2017 May 23.

Zgodnie z ChPL Herceptin:

„Zamiana leczenia z produktu Herceptin do podawania dożylnego na produkt Herceptin do podawania podskórnego i odwrotnie.

Badanie MO22982 oceniało zmianę leczenia z produktu Herceptin do podawania dożylnego na produkt Herceptin do podawania podskórnego z pierwszorzędowym celem końcowym oceniającym preferencję pacjenta w dożylnej lub podskórnej drodze podania trastuzumabu. W badaniu tym 2 kohorty (jedna stosująca formę podskórną w fiolce druga stosująca formę podskórną w urządzeniu do iniekcji) były oceniane w dwóch ramionach badania z zaplanowaną zamianą leczenia (cross-over), po randomizacji 488 pacjentów do dwóch różnych 3-tygodniowych cykli leczenia (IV [cykle1-4] →SC [cykle 5-8], lub SC [cykle1-4] →IV [cykle 5-8]). Byli

to zarówno pacjenci nieleczeni (20,3 %) jak i leczeni wcześniej (79,7 %) produktem Herceptin IV. Dla sekwencji IV→SC (połączone kohorty dla SC w fiołce i SC w urządzeniu do iniekcji), częstość działań niepożądanych (wszystkie stopnie) przed zmianą leczenia (cykle 1-4) i po zmianie leczenia (cykle 5-8) wyniosła odpowiednio 53,8% versus 56,4%; dla sekwencji SC→IV (połączone kohorty SC w fiołce i SC w urządzeniu do iniekcji) częstość działań niepożądanych (wszystkie stopnie) przed zmianą leczenia i po zmianie leczenia wyniosła odpowiednio 65,4% versus 48,7%.

Częstość poważnych zdarzeń niepożądanych przed zamianą leczenia (cykle 1-4), zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była niska (<5 %) i porównywalna z częstością po zamianie leczenia (cykle 5-8). Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w stopniu 4 i stopniu 5”.

5.3. Informacje Europejskiej Agencji Leków

W rozdziale przedstawiono informacje odnalezione na stronie Europejskiej Agencji Leków pochodzące z europejskiego publicznego sprawozdania oceniającego (EPAR) dla produktu leczniczego Herceptin, ostatnia aktualizacja raportu miała miejsce 11 kwietnia 2018 roku.

Poniżej przedstawiono historię rejestracji poszczególnych wskazań dla produktu leczniczego Herceptin w formie dożyłnej.

- **2000.05.25** – pierwsze dopuszczenie do obrotu. Wskazanie: Herceptin jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami: w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Uprzednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i taksany, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia.
- **2004.06.10** – rozszerzenie wskazań rejestracyjnych. W EPAR brak jest dokładnych danych jakiego wskazania dotyczy informacja, najprawdopodobniej chodzi o wskazanie: Herceptin jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami: w skojarzeniu z paklitakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracyklina jest niewskazana oraz w skojarzeniu z docetakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami.
- **2006.05.22** – rozszerzenie wskazań rejestracyjnych o leczenie dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium. W EPAR brak jest dokładnych danych jakiego wskazania dotyczy informacja, najprawdopodobniej chodzi o wskazanie: po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana).
- **2007.04.24** – rozszerzenie wskazań rejestracyjnych o leczenie dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami: w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem.
- **2010.01.19** – rozszerzenie wskazań rejestracyjnych o leczenie raka żołądka z przerzutami: Herceptin w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Herceptin powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, u których stwierdzono w komórkach guza nadekspresję HER2, określaną jako IHC2+ i potwierdzoną wynikami SISH lub FISH lub przez wynik IHC3+. W diagnostyce guza powinny być zastosowane odpowiednie i zwalidowane metody oceny.
- **2011.04.20** – rozszerzenie wskazań rejestracyjnych o leczenie dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium: po chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem oraz w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny.
- **2011.12.19** – rozszerzenie wskazań rejestracyjnych o leczenie dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium w skojarzeniu z neoadiuwantową chemioterapią i następnie

w terapii adiuwantowej opartej o Herceptin w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza > 2 cm średnicy

Dodanie nowej, podskórnej formy trastuzumabu miało miejsce 16.08.2013 roku. Roztwór do wstrzykiwań 600mg/5ml został zarejestrowany we wszystkich zatwierdzonych do tej pory dla formy dożylnych wskazaniach związanych z rakiem piersi.

Dodatkowo w EPAR dla Herceptin, w ramach ostatniej jego aktualizacji (11.04.2018), przedstawiono najbardziej aktualne wyniki badania Hannah (BO22227).

Wyniki badania BO22227 nie wykazały istotnych różnic w wynikach skuteczności i bezpieczeństwa dla Herceptin i.v. i s.c. Ostateczna analiza uwzględniająca medianę czasu obserwacji przekraczającą 70 miesięcy wykazała podobny czas przeżycia wolny od zdarzeń (EFS) i całkowity czas przeżycia (OS) pomiędzy pacjentami, którzy otrzymali Herceptin i.v. a tymi, którzy otrzymali produkt Herceptin s.c. 6-letni EFS wynosił 65%, a 6-letni OS 84% w obu ramionach badania. Zaktualizowano również dane dotyczące częstości występowania niewydolności serca (tj. 0,3% w ramieniu Herceptin i.v., 0,7% w ramieniu Herceptin s.c.; odsetki pozostały niezmiennione), częstości występowania przeciwciał przeciw trastuzumabowi (10,1%) i neutralizacji przeciwciał przeciw trastuzumabowi (2 z 30 pacjentów w ramieniu Herceptin i.v. i 3 z 47 w ramieniu Herceptin s.c.), które nie miały wpływu na EFS.

Powyższe wyniki przedstawiono również w publikacji odnalezionej przez analityków w ramach przeglądu systematycznego – Jackisch 2018 (abstrakt konferencyjny).

Źródło:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&mid=W00b01ac058001d124

5.4. Przegląd systematyczny

5.4.1. Metodyka

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 12-16.07.2018 r. z wykorzystaniem strategii opisanych w Rozdz. 8.1 (Strategie wyszukiwania publikacji). Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej populacji, interwencji oraz drogi podania leku. Nie zastosowano żadnych filtrów wyszukiwania.

Do opracowania włączono badania porównujące stosowanie trastuzumabu w formie dożylniej (i.v.) z trastuzumabem w formie podskórnej (s.c.) w ramach terapii neoadiuwantowej. Charakterystykę oraz wyniki odnalezionych badań przedstawiono w formie skrótowej. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego niniejszej analizy.

Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci leczeni przedoperacyjnie w związku z rakiem piersi	Brak leczenia przedoperacyjnego
Interwencja	Trastuzumab podawany dożylnie (i.v.) / Trastuzumab stosowany podskórnie (s.c.)	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia
Komparatory	Trastuzumab stosowany podskórnie (s.c.) / Trastuzumab podawany dożylnie (i.v.)	Komparator niezgodny z kryteriami włączenia
Punkty końcowe	Dowolne	Brak
Typ badań	Przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, randomizowane badania kliniczne	Abstrakty konferencyjne, opisy przypadków, typy badań niezgodne z kryteriami włączenia
Inne kryteria	Język publikacji: angielski i polski	Publikacje niespełniające kryteriów włączenia

Zastosowana strategia wyszukiwania jest szersza niż kryteria włączenia wykluczenia badań, w związku z czym na etapie analizy abstraktów i pełnych tekstów odnalezionych publikacji dokonano analizy zgodności publikacji z predefiniowanymi kryteriami. W opracowaniu uwzględniono badania odnoszące się do populacji chorych z rakiem piersi, w ramach których porównywano obie formy podania trastuzumabu.

5.4.2. Wyniki przeglądu systematycznego

- Badania pierwotne

Predefiniowane kryteria PICO spełniały **3 badania pierwotne (Hannah, PrefHer i Petrakova)** dotyczące porównania stosowania trastuzumabu w formie dożylniej oraz podskórnej w terapii neo- i adiuwantowej raka piersi. Poniżej przedstawiono skrótowo charakterystykę i wnioski z badania.

Badanie Hannah

Próba kliniczna **Hannah** to otwarte, wielośrodkowe badanie uwzględniające pacjentów z operacyjnym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do leczenia przedoperacyjnego za pomocą 8 cykli chemioterapii (4 cykle docetakselu, a następnie 4 cykle 5-fluorouracylu, epirubicyny i cyklofosfamidu) jednocześnie z trastuzumabem s.c. lub trastuzumabem i.v. Po operacji, uczestnicy otrzymali kolejne 10 cykli trastuzumabu (s.c. lub i.v.) zgodnie z randomizacją, aby zakończyć 1 rok leczenia. Wszystkie cykle miały 21 dni. Po zakończeniu leczenia uczestnicy mieli być obserwowani pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności przez okres do 5 lat lub do czasu nawrotu choroby, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Badanie opisano w następujących publikacjach

1. Jackisch, Christian, et al. "Efficacy and safety of subcutaneous or intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer after 5 years' treatment-free follow-up: Final analysis from the phase III, open-label, randomized HannahH study." *Cancer Research*. vol. 78. no. 4. 615 Chestnut st, 17th floor, Philadelphia, pa 19106-4404 USA: Amer Assoc Cancer Research, 2018 (**Jackish 2018**)
2. Jackisch, Christian, et al. "HannaH phase III randomised study: Association of total pathological complete response with event-free survival in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant–adjuvant trastuzumab after 2 years of treatment-free follow-up." *European Journal of Cancer* 62 (2016): 62-75. (**Jackisch 2016**)
3. Ahn, J-S., et al. "55O_PR Phase III HannaH study of subcutaneous or intravenous trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: Exploratory subgroup analyses of pathological complete response and 3-year event-free survival by body weight and anti-drug antibody status." *Annals of Oncology* 26.suppl_9 (2015): ix17-ix17 (**Ahn 2015**)
4. Jackisch, C., et al. "Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study." *Annals of Oncology* 26.2 (2014): 320-325 (**Jackish 2014**)
5. Ismael, Gustavo, et al. "Subcutaneous versus intravenous administration of (neo) adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial." *The lancet oncology* 13.9 (2012): 869-878. (**Ismael 2012**)
6. Melichar, B., et al. "Pathological complete response to trastuzumab subcutaneous fixed-dose formulation in the hannah study: subgroup analysis of patient demographics and tumor characteristics and influence of body weight (bw) and serum trough concentration (ctrough) of trastuzumab." *Annals of Oncology*. vol. 23. Great Clarendon st, Oxford ox2 6dp, England: Oxford Univ Press, 2012 (**Melichar 2012**)

W badaniu głównym Hannah (**Ismael 2012**) łącznie 297 pacjentów zostało zrandomizowanych do ramienia trastuzumabu s.c. i 299 pacjentów do ramienia trastuzumabu i.v. Przed zabiegiem chirurgicznym średnia geometryczna parametru C_{trough} wynosiła 51,8 $\mu\text{g/ml}$ (współczynnik zmienności: 52,5%) w grupie i.v. i 69,0 $\mu\text{g/ml}$ (55,8%) w grupie s.c. Iloraz średniej geometrycznej parametru C_{trough} s.c. względem i.v. wynosił 1,33 (90% CI 1,24–1,44). 107 (40,7%) z 263 pacjentów w grupie i.v. i 118 (45,4%) z 260 w grupie s.c. osiągnęło pCR. Różnica między grupami w pCR wynosiła 4,7% (95% CI –4,0 to 13,4). Zatem, forma s.c. jest równoważna względem i.v. w przypadku obu skojarzonych pierwotnych punktów końcowych Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych stopnia 3-5 była podobna między grupami. Najczęściej występowała neutropenia (i.v.: 33,2% vs s.c.:29,0%), leukopenia 5,7% vs 4,0%) i gorączka neutropeniczna (3,4% vs 5,7%). Z drugiej strony więcej pacjentów miało ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie s.c., tj. 62/297 (21%), niż w grupie i.v., tj. 37/298 (12%), różnicę przypisano głównie infekcjom i infestacjom (8,1% vs 4,4%). Odnotowano 3 zgony w ramieniu s.c. i 1 zgon w ramieniu i.v. – wszystkie wystąpiły w fazie neoadiuwantowej, 2 zgony (oba w grupie s.c.) były związane z leczeniem.

Najbardziej aktualne wyniki przedstawiono w publikacji **Jackish 2018** (abstrakt konferencyjny). Łącznie 294 (ramię s.c.) i 297 (ramię i.v.) pacjentów zostało włączonych do analizy skuteczności. Mediana okresu

obserwacji, w tym okres wolny od terapii (*treatment-free follow-up*; TFFU), wynosiła 70,8 i 71,4 miesiące odpowiedni dla grupy s.c. i i.v. Wykazy w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń (*event free survival*; EFS) przeżycia całkowitego (*overall survival*; OS) były porównywalne w obu ramionach. Pacjenci, którzy osiągnęli tpCR (brak inwazyjnych komórek nowotworowych w węzłach ipsilateralnych oraz piersi) charakteryzowali się lepszym EFS i OS w porównaniu z pacjentami, którzy nie osiągnęli tpCR. Liczba niepożądanych zdarzeń sercowych była niska w obu ramionach (s.c. vs i.v.): 44/297 (15%) vs 42/298 (14%). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 22% pacjentów w ramieniu s.c. oraz u 15% w ramieniu i.v.

Zdaniem autorów publikacji długoterminowa analiza skuteczności w zakresie EFS i OS potwierdza równoważność formy s.c. i i.v. trastuzumabu (hipoteza *noninferiority*), co wykazano poprzez punkty końcowe w zakresie pełnej patologicznej odpowiedzi (*pathological complete response*; pCR) i farmakokinetyki. Wykazano również związek tpCR z lepszym EFS i OS. Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny dla formy s.c. i i.v.

Badanie PrefHer

Badanie PrefHer to randomizowane, otwarte, badanie z crossover miało ocenić preferencje uczestników i pracowników służby zdrowia w zakresie podawania trastuzumabu w formie s.c. oraz i.v. w HER2-dodatnim, wczesnym raku piersi. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do otrzymywania trastuzumabu s.c. lub i.v. co 3 tygodnie dla cykli 1-4, a następnie nastąpiła zmiana interwencji (crossover) dla cykli 5 do 8. Dla kolejnych 10 dodatkowych cykli (w sumie 18 cykli), uczestnicy otrzymali trastuzumab s.c. lub i.v. co 3 tygodnie.

Publikacje:

1. Pivot X, Verma S, Fallowfield L, Müller V, Lichinitser M, Jenkins V, Sánchez Muñoz A, Machackova Z, Osborne S, Gligorov J; PrefHer Study Group. Efficacy and safety of subcutaneous trastuzumab and intravenous trastuzumab as part of adjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the randomised, two-cohort PrefHer study. *Eur J Cancer*. 2017 Nov;86:82-90. doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.019. Epub 2017 Sep 28. (**Pivot 2017**)
2. Gligorov J, Curigliano G, Müller V, Knoop A, Jenkins V, Verma S, Osborne S, Lauer S, Machackova Z, Fallowfield L, Pivot X. Switching between intravenous and subcutaneous trastuzumab: Safety results from the PrefHer trial. *Breast*. 2017 Aug;34:89-95. doi: 10.1016/j.breast.2017.05.004. Epub 2017 May 23. (**Gligorov 2017**)
3. De Cock E, Pivot X, Hauser N, Verma S, Kritikou P, Millar D, Knoop A. A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. *Cancer Med*. 2016 Mar;5(3):389-97. doi: 10.1002/cam4.573. Epub 2016 Jan 25. (**De Cock 2016**)
4. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, Jenkins V, Scotto N, Osborne S, Fallowfield L; PrefHer Study Group. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Ann Oncol*. 2014 Oct;25(10):1979-87. doi: 10.1093/annonc/mdu364. Epub 2014 Jul 28. (**Pivot 2014**)
5. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, Curigliano G, Semiglazov V, López-Vivanco G, Jenkins V, Scotto N, Osborne S, Fallowfield L; PrefHer Study Group. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol*. 2013 Sep;14(10):962-70. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70383-8. Epub 2013 Aug 19. (**Pivot 2013**)

Najbardziej aktualne wyniki z tej próby klinicznej zostały opublikowane w artykule **Pivot 2017**. W badaniu 124 pacjentów zostało losowo przypisanych do grupy otrzymującej w pierwszej kolejności formę s.c. a następnie formę i.v. trastuzumabu, zaś 124 pacjentów do grupy otrzymującej sekwencję odwrotną. 117 pacjentów z pierwszej grupy s.c. oraz 119 z pierwszej grupy i.v. była włączona do ocenianej populacji ITT. Forma s.c. (iniekcja jednorazowa) była preferowana przez 216 pacjentów (91.5%, 95% CI 87.2-94.7; $p < 0.0001$). Tylko 16 pacjentów preferowało dożylną postać trastuzumabu (6.8%, 3.9-10.8), a 4 nie miało żadnych preferencji (1.7%, 0.5-4.3). Klinicznie raportowane zdarzenia niepożądane występowały u 141/242 (58%) pacjentów podczas wszystkich okresów podania s.c. i 105/241(44%) pacjentów podczas wszystkich okresów podania i.v.; siedmiu (3%) i 5 (2%) były w stopniu 3, żaden pacjent nie miał zdarzeń w stopniu 4 lub 5. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w stopniu 3 była grypa (2 pacjentów). Według autorów publikacji, preferencje pacjentów i wyniki bezpieczeństwa z badania PrefHer, w połączeniu ze znanymi wynikami badań równoważności w zakresie skuteczności i farmakokinetyki, sugerują, że ustalona dawka 600 mg trastuzumabu podawana podskórnie co 3 tygodnie jest sprawdzoną, dobrze tolerowaną i preferowaną przez pacjentów opcją terapeutyczną dla chorych na raka piersi (HER2-pozytywnych).

Badanie Petrakova 2017 (abstrakt konferencyjny)

Petrakova, K., et al. "Abstract P4-21-12: Preference of trastuzumab administration route (intravenous or subcutaneous) in patients in the Czech Republic. Cross-sectional study on 429 patients." (2017): P4-21

Celem badania była analiza przyczyn preferencji podania s.c. lub i.v. trastuzumabu w warunkach rzeczywistej praktyce klinicznej w Republice Czeskiej. Dane w formie kwestionariusza zebrano w okresie styczeń 2015 – lipiec 2015. Od pacjentów otrzymano 429 kwestionariuszy. Ze względu na kontrolę jakości w zakresie kompletności kwestionariuszy, dane przeanalizowano dla 301 pacjentów (70,2%). Wśród 301 pacjentów 151 otrzymało 11 lub więcej podań formę i.v., 137 otrzymało 3-10 podań i.v. i 13 tylko z dwoma podaniami i .v. Większość pacjentów leczona była w ramach terapii adiuwantowej (62,8%), 21,9% pacjentów otrzymało leczenie neoadiuwantowe, a u 15,3% leczono zaawansowaną postać choroby. Tylko 33 pacjentów otrzymało 11 lub więcej podań s.c., 22 pacjentów otrzymało od 3 do 10 podań s.c. i 46 chorych otrzymało 2 podania s.c. Postać podskórną otrzymało 74,8% w terapii adiuwantowej, 20,3% w leczeniu postaci zaawansowanej, a 5% w terapii neoadiuwantowej. Łącznie, 95,0% pacjentów preferowało formę s.c. trastuzumabu. Głównym powodem była oszczędność czasu (86.7%, n=261) i wygoda 71.8%, n=216. Tylko 10 pacjentów (3.3%) preferowało formę podania i.v. Głównym powodem wyboru i.v. był mniejszy ból i rzadziej występujące komplikacje (2.0%, n=6). Pozostałych 5 pacjentów (1,7%) nie miało żadnych preferencji. Zdaniem autorów, pacjenci leczeni w Kompleksowych Centrach Onkologicznych w Republice Czeskiej preferują podskórną postać trastuzumabu. Wiodącymi przyczynami wyboru formy podskórnej były oszczędność czasu oraz większa wygoda podania.

- Badania wtórne

Badania wtórne odnalezione w ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania uwzględniały jedynie próby Hannah i PrefHer opisane powyżej, z tego względu odstąpiono od opisu tych publikacji.

5.5. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja wystąpiła z prośbą o opinię do 7 ekspertów klinicznych, do dnia przekazania niniejszego opracowania otrzymano odpowiedzi od 4 ekspertów, z czego 2 opinie przedstawiono poniżej (pozostali eksperci nie zostali dopuszczeni z powodu konfliktu interesów lub braku przekazania DKI).

- **W jaki sposób zmiany w opisie istniejącego programu lekowego, które zrównują podskórną i dożylną postać trastuzumabu wpłyną na realizację programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” – załącznik B.9 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia (Program lekowy przed i po zmianach w załączeniu).**

Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej:

„Wartość trastuzumabu stosowanego dożylnie lub podskórnie w ramach okołoperacyjnego leczenia chorych na raka piersi (leczenie przedoperacyjne lub pooperacyjne) oraz leczenia w stadium uogólnienia jest bardzo podobna pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Stosowanie trastuzumabu podskórnie ułatwia prowadzenie leczenia (niewielkie skrócenie długości pobytu w ośrodku prowadzącym leczenie i zużycia materiałów) oraz może wpływać na lepszą jakość życia chorych. Obecnie trastuzumab pod postacią podskórnych wstrzyknięć jest w Polsce stosowany u większości chorych na uogólnionego raka piersi oraz w ramach leczenia przedoperacyjnego. Dodatkowe wprowadzenie możliwości podskórnego stosowania trastuzumabu podczas leczenia pooperacyjnego z pewnością bardzo wyraźnie zwiększy udział wymienionej postaci w postępowaniu.”

Krystyna Wechmann, Prezes Zarządu Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych:

„Program będzie realizowany bez większych zmian - pacjentki, które otrzymywały przedoperacyjnie trastuzumab, będą go otrzymywały w postaci dożylnej lub podskórnej - teoretycznie ilość pacjentek bez zmian - potencjalne oszczędności dla budżetu.”

- **Proszę podać argumenty za i przeciw zmianom zrównującym postać dożylną i podskórną trastuzumabu.**

Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej:

Argumenty za zrównaniem postaci dożylnej z podskórną trastuzumabu:

1. Bardzo podobna skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.
2. Zmniejszenie długości pobytu w ośrodku prowadzącym leczenie w związku z podskórnym podawaniem leku (istotne z uwagi na 12-miesięczny czas leczenia).
3. Poprawienie jakości życia chorych podczas leczenia.

Argumenty przeciw zrównaniu postaci dożylnej z podskórną trastuzumabu:

1. Bardzo znaczna różnica w zakresie kosztu leku w postaci podskórnej i dożylnej (zakres – do ustalenia w ramach negocjacji cenowych, które powinny doprowadzić do obniżenia kosztu postaci podskórnej).

Krystyna Wechmann, Prezes Zarządu Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych:

Argumenty za zrównaniem postaci dożylnej z podskórną trastuzumabu:

Argumenty przeciw zrównaniu postaci dożylnej z podskórną trastuzumabu:

W leczeniu przedoperacyjnym będzie można podać również formę dożylną (dotychczas niemożliwe) – potencjalna korzyść ekonomiczna

Forma podskórna jest wybierana przez chore

- **Czy zrównanie kryteriów kwalifikacji do leczenia podskórną i dożylną postacią trastuzumabu zmieni sposób postępowania w leczeniu pacjentek kwalifikowanych dotychczas do ocenianego programu lekowego? Czy i jak zmieni się wybór schematu leczenia i postaci trastuzumabu w przypadku pacjentek kwalifikujących się do ocenianego programu lekowego?**

Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej:

„Kryteria kwalifikowania chorych powinny być identyczne dla trastuzumabu stosowanego w obu postaciach. Leczenie z wykorzystaniem trastuzumabu stosowanego podskórnym będzie preferowanym postępowaniem (szczególnie w leczeniu okołoperacyjnym).

Krystyna Wechmann, Prezes Zarządu Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych:

„W leczeniu przedoperacyjnym będzie można zastosować postać dożylną, nie zmieni to wyboru schematu leczenia.”

- **W jaki sposób zmieni się liczba osób leczonych w ramach omawianego programu lekowego produktem leczniczym HERCEPTIN (trastuzumab) w podaniu dożylnym, w związku z wprowadzeniem tańszego leku biopodobnego do podania dożylnego?**

Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej:

„Liczba chorych leczonych trastuzumabem biopodobnym zamiast postaci oryginalnej powinna zwiększyć się.”

Krystyna Wechmann, Prezes Zarządu Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych:

„Liczba chorych nie zwiększy się znacząco, bo dotychczas wszystkie chore spełniające kryteria programu były leczone. Na pewno zmniejszy się liczba chorych leczonych Herceptin o ile lek biopodobny będzie tańszy.”

- **W jaki sposób zmieni się liczba osób leczonych w ramach omawianego programu lekowego produktem leczniczym HERCEPTIN (trastuzumab) w podaniu podskórnym, w związku z wprowadzeniem tańszego leku biopodobnego do podania dożylnego?**

Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej:

„Liczba chorych leczonych podskórnym powinna ulec zmniejszeniu.”

Krystyna Wechmann, Prezes Zarządu Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych:

„Prawdopodobnie się zmniejszy. Jednak dla pacjenta o dużej masie > 70 kg forma podskórna może okazać się tańsza (stała dawka).”

- **Proszę podać inne uwagi dotyczące zmian z omawianym programie lekowym**

Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej:

Brak uwag

Pani Krystyna Wechmann:

Krystyna Wechmann, Prezes Zarządu Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych:

Doprecyzowanie kryteriów opisanych w punkcie 12, leczenie przed i pooperacyjne oraz objęcie leczeniem pacjentek z guzami od 0,5 do 1 cm

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32), na dzień przekazania zlecenia Ministra Zdrowia w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” finansowane ze środków publicznych były 2 produkty lecznicze zawierające trastuzumab Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg (podanie dożylnie) oraz Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg (podanie podskórne). Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 6. Produkty lecznicze zawierające trastuzumab finansowane w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r.

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	WDŚ [PLN]
Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990855919	1082.0, Trastuzumabum	2678,40	2812,32	2812,32	0
Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg	1 fiol.	5902768001037	1082.0, Trastuzumabum	7290,00	7654,50	7654,50	0

UCZ – Urzędowa Cena Zbytu; CHB – Cena Hurtowa Brutto; WLF – Wysokość Limitu Finansowania; WDŚ – Wysokość Dopłaty Świadczeniobiorcy;

Na podstawie komunikatu Departamentu Gospodarki Lekowej o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za rok 2017 r. (<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7171.html>), można stwierdzić, że w roku 2017 zrefundowane zostało 60 821,82 opakowania leku Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, kod EAN: 5909990855919 (podanie dożylnie), na łączną kwotę 140 583 056,49 PLN oraz 36 505,24 opakowań leku Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, kod EAN: 5902768001037 (podanie podskórne), na łączną kwotę 241 448 125,16 PLN. Łączna kwota refundacji powyższych leków wyniosła w 2017 roku 382 031 181,65 PLN. Należy zwrócić uwagę, że produkt leczniczy Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, kod EAN: 5909990855919 (podanie dożylnie) finansowany jest również w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10 C16)”. Na podstawie danych DGL nie jest możliwe określenie jaka rzeczywista kwota refundacji rzeczzonego produktu leczniczego związana była z leczeniem raka piersi.

Warto zwrócić uwagę, że zgodnie z aktualnym na dzień przekazywania niniejszego opracowania Obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.51), oprócz wymienionych wyżej produktów leczniczych zawierających trastuzumab, finansowane są również 2 produkty biopodobne zawierające trastuzumab do podania dożylnego - Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 150 mg oraz Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 420 mg.

Tabela 7. Produkty lecznicze zawierające trastuzumab finansowane w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2018 r.

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	WDŚ [PLN]
Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiolka po 15 ml	5909990855919	1082.0, Trastuzumabum	2678,40	2812,32	2049,98	0
Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg	1 fiolka	5902768001037	1082.0, Trastuzumabum	6925,50	7271,78	6149,93	0
Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiolka	8715131016982	1082.0, Trastuzumabum	1952,36	2049,98	2049,98	0

Kanjinti, proszek do sporządzenia koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiolka	8715131016975	1082.0, Trastuzumabum	5466,60	5739,93	5739,93	0
--	----------	---------------	--------------------------	---------	---------	---------	---

UCZ – Urzędowa Cena Zbytu; CHB – Cena Hurtowa Brutto; WLF – Wysokość Limitu Finansowania; WDS – Wysokość Dopłaty Świadczeniobiorcy;

W związku z wprowadzeniem do refundacji produktu biopodobnego zawierającego trastuzumab limit finansowania w całej grupie limitowej 1082.0, Trastuzumabum uległ obniżeniu o około 27% dla formy do podania dożylnego oraz o około 20% dla formy do podania podskórnego. W związku z powyższym należy spodziewać się obniżenia kosztów związanych z refundacją produktów leczniczych zawierających trastuzumab, we wszystkich wskazaniach, w których są refundowane. Należy jednak zauważyć, że obniżenie kosztów refundacji nie będzie wynosić 27% dla formy dożylny i 20% dla formy podskórnej, lecz będzie niższe, co wynika z faktu, że średnia cena za opakowanie leków na podstawie komunikatu DGL jest niższa niż dotychczasowa wartość limitu finansowania. Średni koszt za 1 opakowanie Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji, 150 mg na podstawie komunikatu DGL za rok 2017 to 2 311,39 PLN (dotychczasowy limit finansowania to 2 812,32 PLN, aktualny limit to 2 049,98 PLN), zatem realne oszczędności związane z formą dożylną kształtować się będą na poziomie około 11,3%. Średni koszt za 1 opakowanie Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg na podstawie komunikatu DGL za rok 2017 to 6 614,07 PLN (dotychczasowy limit finansowania to 7 654,50 PLN, aktualny limit to 6 149,93 PLN), zatem realne oszczędności związane z formą podskórną kształtować się będą na poziomie około 7%. Średni koszt za opakowanie leku z komunikatu DGL za rok 2017 nie różni się od średniego kosztu za poszczególne opakowania leków z komunikatów DGL za styczeń, luty i marzec 2018 roku. Można zatem oszacować, przyjmując przyszłą sprzedaż produktów zawierających trastuzumab na poziomie z roku 2017, że oszczędności związane z formą dożylną wyniosą około 15,9 mln PLN rocznie, natomiast oszczędności związane z formą podskórną wyniosą około 16,9 mln PLN rocznie. Łączna suma oszczędności wynikająca z wprowadzenia produktów biopodobnych dla trastuzumabu, przy powyższych założeniach, wyniesie około 32,8 mln PLN rocznie.

6.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W związku z rozważaną zmianą w zapisach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, polegającą na dodaniu możliwości leczenia neoadiuwantowego trastuzumabem w formie dożylny (dotychczas możliwe było leczenie neoadiuwantowe jedynie formą podskórną), poniżej oszacowano koszty związane, z rokiem terapii trastuzumabemj.

Przyjęto następujące założenia:

- Dawkowanie leków zgodne z ChPL,
- Masa ciała pacjenta – 65 kg;
- Ilość podań w roku:
 - forma dożylna: schemat 3 tyg. – 18 podań; schemat 1 tyg. – 53 podania;
 - forma podskórna – 18 podań;
- Koszt leków na podstawie danych DGL za rok 2017.

Stosowanie formy dożylny trastuzumabu w schemacie 3 tygodniowym jest tańsze od stosowania formy podskórnej. Różnica kosztów w skali roku wynosi od około 2 tys. PLN do około 8,8 tys. PLN. Szczegółowe obliczenia znajdują się poniżej.

Uwzględniając założenia przedstawione na początku niniejszego rozdziału koszt roku terapii trastuzumabem oszacowano na:

- Podanie podskórne – 119 053,23 PLN.
- Podanie dożylny w schemacie 3 tyg. – 110 176,34 PLN.
- Podanie dożylny w schemacie 1 tyg. – 108 173,14 PLN

Uwzględniając jedynie koszt substancji czynnej można stwierdzić, że stosowanie trastuzumabu w formie dożylny jest tańsze od formy podskórnej o około 10 tys. PLN w czasie rocznej terapii.

Należy również odnieść się do kosztów podania poszczególnych form trastuzumabu. Zakładając, że obie formy leku podawane będą w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego, nie będzie różnic w kosztach podania pomiędzy formą podskórną a formą dożylną podawaną w schemacie

3 tygodniowym. Forma dożylna podawana w schemacie 1 tygodniowym będzie generować wyższe koszty, w związku ze znacznie większą liczbą podań – średnio w czasie rocznej terapii będzie to 35 podań leku więcej. Uwzględniając koszty podania leków na podstawie Załącznika 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 89/2017/DGL (hospitalizacja związana z wykonaniem programu – 486,72 PLN; przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu – 108,16 PLN) oszacowano następujące koszty rocznej terapii związane z podaniem leku:

- Wszystkie leki podawane w ramach hospitalizacji:
 - Podanie podskórne (18 podań) – 8 706,96 PLN;
 - Podanie dożylnie w schemacie 3 tyg. (18 podań) – 8 706,96 PLN;
 - Podanie dożylnie w schemacie 1 tyg. (53 podania) – 25 796,16 PLN.
- Forma dożylna podawana w ramach hospitalizacji, forma podskórna podawana ambulatoryjnie:
 - Podanie podskórne (18 podań) – 1 946,88 PLN;
 - Podanie dożylnie w schemacie 3 tyg. (18 podań) – 8 706,96 PLN;
 - Podanie dożylnie w schemacie 1 tyg. (53 podania) – 25 796,16 PLN.

Na podstawie powyższych szacunków można stwierdzić, że podawanie trastuzumabu w formie dożylnej w schemacie 1 tygodniowym wiąże się z najwyższymi kosztami podania leku (25,8 tys. PLN rocznie). Przyjmując założenie, że forma podskórna podawana będzie w ramach hospitalizacji koszty podania formy s.c. oraz i. v. w schemacie 3 tygodniowym są na tym samym poziomie (8,7 tys. PLN rocznie). Uwzględniając natomiast podawanie formy s.c. ambulatoryjnie, koszty podania są niższe od kosztów podania formy i.v. w schemacie 3 tygodniowym o 6 814,08 PLN.

Warto zwrócić uwagę, że zgodnie z aktualnym na dzień przekazywania niniejszego opracowania Obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.51), oprócz wymienionych wyżej produktów leczniczych zawierających trastuzumab, finansowane są również 2 produkty biopodobne zawierające trastuzumab do podania dożylnego - Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 150 mg oraz Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 420 mg. Uwzględniając wysokość limitu finansowania na podstawie rzeczzonego Obwieszczenia MZ oszacowano poniższe koszty roku terapii trastuzumabem (koszty samego leku):

- Podanie podskórne – 110 698,74 PLN.
- Podanie dożylnie w schemacie 3 tyg. – 97 715,71 PLN.
- Podanie dożylnie w schemacie 1 tyg. – 95 939,06 PLN.

6.3. Dane NFZ

W tabelach poniżej przedstawiono dane NFZ, przekazane pismem znak: DGL.4450.465.2018 2018.39723.PD IK: 210288 z dnia 18 lipca 2018 r., dotyczące programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

Tabela 8. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

Rok	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet	Łączna liczba pacjentów
2012	16	3 052	3 068
2013	9	4 083	4 092
2014	12	4 330	4 342
2015	13	4 723	4 736
2016	19	5 654	5 673
2017	36	6 872	6 908

Tabela 9. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

Rok	Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, kod EAN: 5902768001037			Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, kod EAN: 5909990855919		
	liczba pacjentów	kwota refundacji [PLN]	ilość zrefundowanej substancji czynnej [mg]	liczba pacjentów	kwota refundacji [PLN]	ilość zrefundowanej substancji czynnej [mg]
2012				2 761	113 282 018,10	6 755 578,96
2013				3 753	227 535 540,22	13 718 490,73
2014				3 946	252 135 116,19	15 311 989,54
2015				4 314	272 826 951,05	16 587 292,19
2016	1 066	23 573 222,54	2 138 768,91	4 300	270 436 701,33	16 949 542,84
2017	4 046	241 380 154,99	21 896 975,75	2 567	132 770 809,16	8 616 084,65

Analizując powyższą tabelę należy mieć na uwadze fakt, że produkt leczniczy Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, kod EAN: 5902768001037 (forma podskórna) został objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” od dnia 1 lipca 2016 r. Od tego czasu istnieje możliwość stosowania trastuzumabu w formie podskórnej w terapii adiuwantowej (pooperacyjnej) oraz neoadiuwantowej (przedoperacyjnej), podczas gdy trastuzumab w formie dożylniej dostępny był jedynie w terapii adiuwantowej (trastuzumab w formie dożylniej dostępny jest w ramach programu lekowego od 1.07.2012 r.).

7. Źródła

Rekomendacje i wytyczne kliniczne	
ASCO 2018	http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2018.79.2697
ESO/ESMO 2014	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4176456/pdf/mdu385.pdf
NCCN 2017	http://www.nccn.org/content/15/4/433.full.pdf+html
NCCN 2018	http://www.nccn.org/content/16/3/310.full.pdf+html
NGC 2016	http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2016.67.0182
NICE 2017 (akt. NICE 2009)	https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-pdf-975683850181
NICE 2018	https://www.nice.org.uk/guidance/ta509/resources/pertuzumab-with-trastuzumab-and-docetaxel-for-treating-her2positive-breast-cancer-pdf-82606727940037
PTOK 2013	http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersi.pdf
SIGN 2013	http://www.sign.ac.uk/assets/sign134.pdf
St Gallen 2011	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3144634/pdf/mdr304.pdf
Winczura 2013	Winczura P, Senkus-Konefka E, Jassem J., Polskie i międzynarodowe zalecenia dotyczące leczenia raka piersi, Nowotwory J Oncol. 2013;63:58–65.
Pozostałe publikacje	
Ahn 2015	Ahn, J-S., et al. "550_PR Phase III HannaH study of subcutaneous or intravenous trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: Exploratory subgroup analyses of pathological complete response and 3-year event-free survival by body weight and anti-drug antibody status." Annals of Oncology 26.suppl_9 (2015): ix17-ix17
ChPL Herceptin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin, aktualizacja 11.04.2018 r. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf
De Cock 2016	De Cock E, Pivot X, Hauser N, Verma S, Kritikou P, Millar D, Knoop A. A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. Cancer Med. 2016 Mar;5(3):389-97. doi: 10.1002/cam4.573. Epub 2016 Jan 25.
EPAR Herceptin	European public assessment report dla leku Herceptin, aktualizacja 11.04.2018 r. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000278/WC500049820.pdf
Gligorov 2017	Gligorov J, Curigliano G, Müller V, Knoop A, Jenkins V, Verma S, Osborne S, Lauer S, Machackova Z, Fallowfield L, Pivot X. Switching between intravenous and subcutaneous trastuzumab: Safety results from the PrefHer trial. Breast. 2017 Aug;34:89-95. doi: 10.1016/j.breast.2017.05.004. Epub 2017 May 23.
Ismael 2012	Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, Pienkowski T, Lichinitser M, Semiglazov V, Melichar B, Jackisch C. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol. 2012 Sep;13(9):869-78. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7. Epub 2012 Aug 9.
Jackisch 2016	Jackisch, Christian, et al. "HannaH phase III randomised study: Association of total pathological complete response with event-free survival in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant–adjuvant trastuzumab after 2 years of treatment-free follow-up." European Journal of Cancer 62 (2016): 62-75.
Jackisch 2018	Jackisch, Christian, et al. "Efficacy and safety of subcutaneous or intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer after 5 years' treatment-free follow-up: Final analysis from the phase III, open-label, randomized HannaH study." Cancer Research. vol. 78. no. 4. 615 Chestnut st, 17th floor, Philadelphia, pa 19106-4404 USA: Amer Assoc Cancer Research, 2018
Jackish 2014	Jackisch, C., et al. "Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study." Annals of Oncology 26.2 (2014): 320-325
Jackish 2018	Jackisch, Christian, et al. "Efficacy and safety of subcutaneous or intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer after 5 years' treatment-free follow-up: Final analysis from the phase III, open-label, randomized HannaH study." Cancer Research. vol. 78. no. 4. 615 Chestnut st, 17th floor, Philadelphia, pa 19106-4404 USA: Amer Assoc Cancer Research, 2018

Melichar 2012	Melichar, B., et al. "Pathological complete response to trastuzumab subcutaneous fixed-dose formulation in the hannah study: subgroup analysis of patient demographics and tumor characteristics and influence of body weight (bw) and serum trough concentration (ctrough) of trastuzumab." <i>Annals of Oncology</i> . vol. 23. Great Clarendon st, Oxford ox2 6dp, England: Oxford Univ Press, 2012
Petrakova 2017	Petrakova, K., et al. "Abstract P4-21-12: Preference of trastuzumab administration route (intravenous or subcutaneous) in patients in the Czech Republic. Cross-sectional study on 429 patients." (2017): P4-21
Pivot 2013	Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, Curigliano G, Semiglazov V, López-Vivanco G, Jenkins V, Scotto N, Osborne S, Fallowfield L; PrefHer Study Group. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. <i>Lancet Oncol</i> . 2013 Sep;14(10):962-70. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70383-8. Epub 2013 Aug 19.
Pivot 2014	Pivot X, Gligorov J, Müller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, Jenkins V, Scotto N, Osborne S, Fallowfield L; PrefHer Study Group. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. <i>Ann Oncol</i> . 2014 Oct;25(10):1979-87. doi: 10.1093/annonc/mdu364. Epub 2014 Jul 28.
Pivot 2017	Pivot X, Verma S, Fallowfield L, Müller V, Lichinitser M, Jenkins V, Sánchez Muñoz A, Machackova Z, Osborne S, Gligorov J; PrefHer Study Group. Efficacy and safety of subcutaneous trastuzumab and intravenous trastuzumab as part of adjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the randomised, two-cohort PrefHer study. <i>Eur J Cancer</i> . 2017 Nov;86:82-90. doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.019. Epub 2017 Sep 28.
Wysocki 2016	Wysocki J., Krzakowski M., Miejsce trastuzumabu w chemioterapii neoadiuwantowej HER2-dodatniego raka piersi w kontekście aktualnie obowiązującego programu lekowego, <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> 2016;2(3):108-113

8. Załączniki

8.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed)

L. p.	Zapytanie	Liczba
#14	Search (((Neoadjuvant[Title/Abstract]) OR "Neoadjuvant Therapy"[Mesh])) AND (((((Herceptin[Title/Abstract]) OR Trastuzumab*[Title/Abstract]) OR "Trastuzumab"[Mesh])) AND (((i.v.[Title/Abstract]) OR i. v.[Title/Abstract]) OR Intravenous[Title/Abstract]) OR "Administration, Intravenous"[Mesh]))	29
#13	Search (Neoadjuvant[Title/Abstract]) OR "Neoadjuvant Therapy"[Mesh]	31905
#12	Search Neoadjuvant[Title/Abstract]	26262
#11	Search "Neoadjuvant Therapy"[Mesh]	16756
#10	Search (((((Herceptin[Title/Abstract]) OR Trastuzumab*[Title/Abstract]) OR "Trastuzumab"[Mesh])) AND (((i.v.[Title/Abstract]) OR i. v.[Title/Abstract]) OR Intravenous[Title/Abstract]) OR "Administration, Intravenous"[Mesh]))	352
#9	Search ((Herceptin[Title/Abstract]) OR Trastuzumab*[Title/Abstract]) OR "Trastuzumab"[Mesh]	10006
#8	Search Herceptin[Title/Abstract]	1771
#7	Search Trastuzumab*[Title/Abstract]	8162
#6	Search (((i.v.[Title/Abstract]) OR i. v.[Title/Abstract]) OR Intravenous[Title/Abstract]) OR "Administration, Intravenous"[Mesh]	388860
#5	Search i.v.[Title/Abstract]	73220
#4	Search i. v.[Title/Abstract]	73220
#3	Search Intravenous[Title/Abstract]	265875
#2	Search "Administration, Intravenous"[Mesh]	136759
#1	Search "Trastuzumab"[Mesh]	5810

Strategia wyszukiwania w bazie Embase(via Ovid)

L. p.	Zapytanie	Liczba
#14	10 and 13	65
#13	11 or 12	45600
#12	neoadjuvant.ab.	44539
#11	neoadjuvant chemotherapy/	4095
#10	4 and 9	758
#9	5 or 6 or 7 or 8	487483
#8	((vein or venous) and (infusion or injection or drip or tranfusion)).ab.	38971
#7	((IV or I V or I V or IV) and (infusion or injection or drip or tranfusion)).ab.	57182

L. p.	Zapytanie	Liczba
#6	intravenous.ab.	266316
#5	exp intravenous drug administration/	212518
#4	1 or 2 or 3	34879
#3	trastuzumab*.ab.	14445
#2	herceptin.ab.	2475
#1	trastuzumab/	33385

Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library

L. p.	Zapytanie	Liczba
#12	#8 and #11	58
#11	#9 or #10	5345
#10	MeSH descriptor: [Neoadjuvant Therapy] explode all trees	1122
#9	Neoadjuvant	5345
#8	#7 and #4	185
#7	#1 or #5 or #6	2002
#6	herceptin	239
#5	Trastuzumab*	1967
#4	#2 or #3	53188
#3	i.v. or i. v.	37712
#2	MeSH descriptor: [Administration, Intravenous] explode all trees	17978
#1	MeSH descriptor: [Trastuzumab] explode all trees	476