

Kadcyla[®] *(trastuzumab emtanzyna)*

*w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo
zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi,
poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem*

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.0

Kraków 2018

Wykonawca:

[Redacted text block]

Autorzy:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Streszczenie	3
1. Analiza problemu decyzyjnego.....	3
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	3
1.2. Opis problemu zdrowotnego.....	3
1.2.1. Nowotwór złośliwy piersi (sutka) (ICD-10: C50)	3
1.2.2. Etiologia i patofizjologia	3
1.2.3. Rozpoznanie	3
1.2.4. Przebieg naturalny i rokowanie.....	3
1.2.5. Obraz kliniczny.....	3
1.2.6. Epidemiologia	3
1.2.7. Obciążenie społeczne i ekonomiczne	3
1.2.8. Wpływ raka piersi na jakość życia	3
1.2.9. Leczenie raka piersi	3
1.2.10. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii raka piersi	3
1.3. Wybór populacji docelowej.....	3
1.1. Liczebność populacji docelowej	3
1.2. Opis ocenianej interwencji – <i>Kadcyla</i> ® (trastuzumab emtanzyna).....	3
1.2.1. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	3
1.3. Rekomendacje agencji HTA	3
1.3.1. Rekomendacje AOTMIT	3
1.3.2. Rekomendacje zagraniczne	3
1.4. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru.....	3
1.5. Dobór punktów końcowych	3
1.6. Zakres analiz	3
1.6.1. Analiza kliniczna.....	3
1.6.2. Analiza ekonomiczna	3
1.6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	3
2. Piśmiennictwo	3
3. Załączniki	3
3.1. Opis komparatora – Xeloda (kapecytabina)	3

3.1.1.	Obecny sposób finansowania komparatora.....	3
3.2.	Opis komparatora – Tyverb (lapatynib)	3
3.2.1.	Obecny sposób finansowania komparatora.....	3
3.1.	Status refundacyjny komparatorów trastuzumab emtanzyny refundowanych w warunkach polskich.....	3
3.2.	Aktualny program lekowy	3
■	■	3
3.4.	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	3
3.5.	Spis tabel	3
3.6.	Spis wykresów	3

Wykaz skrótów

AEs	Działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AGO	<i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie</i>
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASCO/CAP	<i>American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists</i>
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AUC	Krzywa zależności stężenia od czasu (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCT	Leczenie oszczędzające (z ang. <i>Breast Conserving Treatment</i>)
BRS	Skala Blooma-Richardsona-Scarfa
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA	Antygen rakowo-ładowy (z ang. <i>Carcinoembryonic Antigen</i>)
CHF	Zastoinowa niewydolność serca (z ang. <i>Congestive Heart Failure</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CISH	Chromogeniczna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>Chromogenic In Situ Hybridization</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTH	Chemioterapia
DCIS	Rak nieinwazyjny przewodowy sutka (z ang. <i>Ductal Carcinoma In Situ</i>)
DFI	Okres wolny od nowotworu (z ang. <i>Disease Free Interval</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Duration of Response</i>)
DPD	Dehydrogenaza pirymidynowa
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ER	Receptor estrogenowy (z ang. <i>Estrogen Receptor</i>)
ESO-ESMO	<i>European School of Oncology and European Society for Medical Oncology</i>
ESTRO	<i>European Society of Radiation Oncology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>)
GGN	Górna Granica Normy
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HER-2	Ludzki receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (z ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HTH	Hormonoterapia
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICD-10	Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)

IHC	Metoda Immunohistochemiczna
ILD	Śródmiąższowa choroba płuc (z ang. <i>Interstitial Lung Disease</i>)
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (z ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>
IRR	Reakcja związana z infuzją (z ang. <i>Infusion Related-Reaction</i>)
ISH	<i>In Situ Hybridization</i>
IVD	Diagnostyka <i>in vitro</i> (z ang. <i>In Vitro Diagnostic</i>)
IZWOZ	Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LABC	Miejscowo zaawansowany rak piersi (z ang. <i>Locally Advanced Breast Cancer</i>)
LHRH	Hormon uwalniający hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone</i>)
LVEF	Fracja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
MBC	Przerzutowy rak piersi (z ang. <i>Metastatic Breast Cancer</i>)
MRI	Badanie rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MUGA	Wielobramkowa angiografia radioizotopowa (z ang. <i>Multigated Acquisition</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCICCTG	<i>National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NOS	Bliżej nieokreślony (z ang. <i>Not Otherwise Specified</i>)
NPI	<i>Nottingham Prognostic Index</i>
NRH	Guzkowy przerost regeneracyjny wątroby (z ang. <i>Nodular Regenerative Hyperplasia</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Objective Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PFS	Czas wolny od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PgR	Receptor progesteronowy (z ang. <i>Progesteron Receptor</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
SIS	<i>Senologic International Society</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SPF	Fracja Procentowa komórek w fazie S (z ang. <i>S-Phase Fraction</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TNM	<i>Tumour, Nodes, Metastasis</i>

UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
uPA/PAI	Aktywator plazminogenu typu urokinazy/inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (z ang. <i>Urokinase-type Plasminogen Activator/ Plasminogen Activator Inhibitor type 1</i>)
USG	Ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Problem decyzyjny

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania trastuzumabu emtanzyny (*Kadcyla*®) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, po uprzedniej terapii trastuzumabem i taksanem (w połączeniu lub oddzielnie), po udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby albo z nawrotem choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.

Problem zdrowotny

Rak piersi jest nowotworem złośliwym, pierwotnie wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego i jest to najczęściej występujący nowotwór złośliwy u kobiet zarówno w Polsce, jak i w wielu krajach na świecie. Stanowi on także jedną z głównych przyczyn zgonów u kobiet powyżej 50. roku życia.

Etiologia raka piersi jest nieznana. Wyróżnia się następujące czynniki ryzyka, które mogą mieć wpływ na rozwój nowotworu: wiek, czynniki genetyczne, hormonalne, otyłość, choroby proliferacyjne, wcześniejszy rak piersi i dieta.

Na świecie odnotowuje się rocznie około 1,7 mln nowych przypadków raka piersi, który stanowi 25% wszystkich typów raka i jest drugim najczęściej występującym rakiem w populacji ogólnej.

W 2014 roku zarejestrowano w Polsce 17 379 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności wynosi 51,6/100 000) na raka piersi u kobiet, a 5 975 pacjentek zmarło z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności 17,99/100 000). Rak piersi sporadycznie dotyczy również mężczyzn (około 100 zachorowań rocznie).

Najważniejszym czynnikiem predykcyjnym determinującym rokowanie, jak również definiującym

optymalne postępowanie terapeutyczne u chorych na raka piersi jest status receptorów steroidowych (ER i PgR) oraz obecność nadmiernej ekspresji białka HER2 lub amplifikacji genu HER2. Status HER2-dodatni stanowi natomiast silnie niekorzystny czynnik rokowniczy oraz wskazuje na konieczność ciągłego blokowania tego szlaku sygnałowego.

Drugim istotnym czynnikiem wpływającym na dobór leczenia i rokowanie jest ocena zaawansowania klinicznego stosując klasyfikację TNM.

Biorąc pod uwagę wskazania rejestracyjne dla trastuzumabu emtanzyny, zakres opisu problemu zdrowotnego będzie się skupiał na raku piersi w stadium zaawansowanym.

Zachorowanie na raka piersi wiąże się z utratą zdolności pacjenta do wykonywania pracy zawodowej co wpływa na obciążenie społeczne i ekonomiczne. Ponadto, rozpoznanie raka piersi, szczególnie w stadium zaawansowanym, wiąże się ze znacznym wpływem na jakość życia chorych. Dane dotyczące kosztów związanych z leczeniem raka piersi na świecie (USA) wykazują, że największy odsetek kosztów pochłania leczenie chemioterapeutyczne u chorych w IV stadium choroby. Wykazano znaczny wzrost kosztów całościowej opieki medycznej wśród pacjentek porównując leczenie w stadium I/II i III. W zakresie oceny jakości życia chorych odnotowano korelację stopnia zaawansowania choroby i obniżenia jakości życia. Progresja nowotworu może w znaczący sposób niekorzystnie wpłynąć na życie pacjentów. W szczególności zaobserwowano częstsze występowanie dolegliwych bólów oraz upośledzenia funkcjonowania fizycznego wśród chorych z przerzutowym rakiem piersi. Badania kliniczne wykazały, że głównymi dolegliwościami wśród pacjentek z przerzutami był ból oraz zmęczenie, a obecność ognisk przerzutowych w narządach odległych wiązała się z upośledzeniem funkcjonowania emocjonalnego.

Oceniana interwencja

Trastuzumab emtanzyna jest koniugatem leku chemicznego i przeciwciała skierowanego przeciw HER2 – trastuzumabu, który jest humanizowanym przeciwciałem anty-HER2 IgG1, związa-

nego kowalennie z inhibitorem mikrotubul DM1 przez stabilny łącznik tioeterowy. Sprzężenie DM1 z trastuzumabem powoduje selektywne działanie leków cytotoksycznych przeciw komórkom nowotworowym wykazującym nadmierną ekspresję HER2, a tym samym zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie DM1 bezpośrednio w komórkach rakowych. Po połączeniu z HER2, trastuzumab emtanzyna ulega internalizacji za pośrednictwem receptora, a następnie degradacji lizosomalnej, powodując uwolnienie katabolitów zawierających DM1.

Należy podkreślić, że finansowanie terapii z udziałem produktu Kadcyla jest rekomendowane przez większość agencji HTA (HAS, IQWiG, SMC, NICE, CADTH, PBAC).

Aktualna praktyka i dobór komparatora

Leczenie w stadium uogólnionym nowotworu piersi ma charakter paliatywny, a jego głównymi celami są wydłużenie i poprawa jakości życia. W przypadku rozpoznania raka HER2-dodatniego wskazane jest kojarzenie chemioterapii (schematy niezawierające antracyklin) lub hormonoterapii z leczeniem anti-HER2 (zgodnie z obowiązującymi aktualnie zasadami refundacji). W wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej opisane są następujące rodzaje leczenia anti-HER2: trastuzumab, lapatynib, pertuzumab, trastuzumab-emtanzyna. W publikacji podkreślono, iż trastuzumab emtanzyna wydłuża czas do progresji choroby oraz całkowity czas przeżycia u chorych z progresją choroby po leczeniu taksanami i trastuzumabem.

Polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej (Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, *European School of Oncology* oraz *European Society For Medical Oncology*, *American Society of Clinical Oncology*, *National Comprehensive Cancer Network* i *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie*) zgodnie zalecają kontynuację blokowania szlaku sygnałowego HER2 w poszczególnych liniach leczenia, co umożliwi uzyskanie najlepszych efektów terapeutycznych. Podobnie zgodnie wskazują one na zastosowanie po trastuzumabie w pierwszej kolejności T-DM1, zarówno w II linii leczenia anti-HER2 (zamiast lapatynibu z kapecytabiną) jak i w dalszych liniach terapii anti-HER2 (o ile wcze-

śniej niestosowana), ze względu na wyższość tego schematu odnośnie przeżycia całkowitego i bez progresji choroby oraz korzystny profil bezpieczeństwa. W wytycznych nie określono jednoznacznej sekwencji leczenia anti-HER2, szczególnie w dalszych liniach terapii, wytyczne wskazują różne opcje w zależności od stowanych leków, dostępności terapii w danym kraju i preferencji, które obejmują różne skojarzenia terapii anti-HER2, chemioterapii i hormonoterapii, w tym lapatynib z kapecytabiną, możliwość kontynuacji leczenia trastuzumabem pomimo progresji w skojarzeniu z inną chemioterapią, czy skojarzenie trastuzumabu z lapatynibem.

W warunkach polskich w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka piersi” refundacją ze środków publicznych w terapii uogólnionego raka piersi HER2-dodatniego po udokumentowanej progresji choroby po uprzednim leczeniu trastuzumabem objęte są schematy uwzględniające skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną. Lapatynib z kapecytabiną są zatem jedyną refundowaną opcją terapeutyczną umożliwiającą kontynuację blokady szlaku sygnalizacyjnego HER2 po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem. **Sytuacja ta generuje silnie niezaspokojone potrzeby pacjentów, biorąc pod uwagę charakter leczenia zaawansowanego raka piersi, zalecenia kliniczne jednoznacznie wskazujące na konieczność kontynuacji blokady HER2 i możliwość w polskich warunkach zastosowania w tym celu jedynie lapatynibu jako jedynej opcji terapeutycznej, po której wyczerpią się dalsze możliwości leczenia anti-HER2. Ponadto ponownie należy podkreślić, że wytyczne jednoznacznie wskazują na trastuzumab emtanzyny jako optymalną opcję po nieskuteczności trastuzumabu w kolejnej, jak i dalszych liniach leczenia (jeżeli wcześniej nie zastosowano).**

Wytyczne kliniczne wskazują jako potencjalne alternatywne postępowanie po niepowodzeniu trastuzumabu lapatynib z kapecytabiną, a w dalszych liniach – terapię z wyboru lekarza, uwzględniającą wcześniej stosowane leczenie, profil toksyczności czy preferencje pacjenta i dostępność w danym kraju. W ramach tego postępowania zaleca się przede wszystkim kontynuację blokady HER2, nawet przy zastosowaniu trastuzumabu pomimo progresji w skojarzeniu z inną chemiote-

rapią czy skojarzenia trastuzumabu z lapatynibem (jest to postępowanie wskazane również w polskich wytycznych, ale nieobjęte refundacją w polskich warunkach – programu lekowy „Leczenie raka piersi” umożliwi refundację trastuzumabu i lapatynibu tylko do wystąpienia progresji).

Możliwość kontynuacji leczenia trastuzumabem i/lub lapatynibem pomimo progresji w skojarzeniu z inną chemioterapią (hormonoterpią) po wyczerpaniu możliwości blokady HER2 można uznać za zasadny i optymalny komparator biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej (w tym polskie), jest to jednak postępowanie w Polsce nier refundowane, natomiast wyniki porównania z takim komparatorem należy traktować jako konserwatywne w odniesieniu do chemioterapii bez skojarzenia z anti-HER2 (postępowanie nieoptymalne). W sytuacji braku możliwości zastosowania dalszej blokady anti-HER2 ze względu na wyczerpanie opcji refundowanych, jako komparator należy wskazać stosowanie chemioterapii z wyboru lekarza (w monoterapii lub skojarzeniu), co jest opcją refundowaną w Polskich warunkach.

Podejście takie przyjęto także w ocenie przeprowadzonej przez AOTMiT celem wydania opinii dotyczącej zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kadcyla we wskazaniu rozsiały rak piersi HER2+ w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, gdzie wskazano lapatynib z kapecytabiną oraz terapię z wyboru lekarza (obejmującą ze względu na ograniczenia refundacyjne chemioterapię w monoterapii lub skojarzeniu) jako alternatywne opcje terapeutyczne w polskich warunkach, ale dopuszczono także wyniki badania TH3RESA, gdzie w grupie komparatora kontynuowano blokadę HER2 trastuzumabem i/lub lapatynibem (AOTMiT 390/2017, AOTMiT 15/2017).

Uwzględniając powyższe informacje, w procesie doboru technologii opcjonalnych dla trastuzumabu emtanzyny należy wskazać lapatynib z kapecytabiną (w grupie chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali lapatynibu, optymalne postępowanie objęte refundacją w polskich warunkach), a w dalszych liniach terapię z wyboru lekarza (w polskich warunkach obejmujące chemioterapię w monoterapii i skojarzeniu jako refundowaną technologię opcjo-

nalną, a uwzględniając postępowanie terapeutyczne zalecane przez polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne należy dopuścić także możliwość kontynuacji leczenia anti-HER2 pomimo progresji – optymalna technologia opcjonalna).

Zakres analiz

Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0 oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Analiza kliniczna

Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* oraz w oparciu o wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania z randomizacją, próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Populacja (P, z ang. *population*) – dorośli pacjenci z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddani wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem (w połączeniu lub oddzielnie), po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.

Interwencja (I, z ang. *intervention*) – trastuzumab emtanzyna (Kadcyla) stosowany w monoterapii

w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) w dawce zarejestrowanej (3,6 mg/kg masy ciała).

Komparatory (C, z ang. comparison):

- **lapatynib z kapecytabiną** (refundowana technologia opcjonalna);
- **leczenie z wyboru lekarza po zastosowaniu lapatynibu** (chemioterapia w monoterapii lub skojarzeniu – refundowana technologia opcjonalna; kontynuacja blokady HER2 – trastuzumab lub lapatynib stosowane pomimo progresji w skojarzeniu z chemioterapią/hormonoterapią lub ze sobą – optymalna technologia opcjonalna rekomendowana przez wytyczne).

Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. outcome):

- przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*);
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. *duration of response*);
- wyniki zorientowane na pacjenta (PROs, z ang. *Patient-Related Outcomes*);
- bezpieczeństwo.

Rodzaj włączonych badań (S, z ang. study) - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowej; wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych do przeglądu na podstawie oceny pełnych tekstów.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Kadcyla® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). Zaleca się rozważanie zyskanych lat życia (LYG) jako dodatkowej miary efektu. W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zaawansowanego raka piersi ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 2016).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Kadcyla® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania trastuzumabu emtanzyny we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka piersi oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoeconomicznym.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

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

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia HER2-dodatniego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi w Polsce, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

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

cją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania trastuzumabu emtanzyny (*Kadcyla*®) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, po uprzedniej terapii trastuzumabem i taksanem (w połączeniu lub oddzielnie), po udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby albo z nawrotem choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.

1.2. Opis problemu zdrowotnego

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

Rak piersi jest nowotworem złośliwym, pierwotnie wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego (*Krzemiecki 2017, Nienartowicz 2011*) i jest to najczęściej występujący nowotwór złośliwy u kobiet zarówno w Polsce, jak i w wielu krajach na świecie. Stanowi on także jedną z głównych przyczyn zgonów u kobiet powyżej 50. roku życia (*Dębski 2011*). Częstość występowania raka piersi w populacji mężczyzn jest bardzo niska (około 1% ogółu zachorowań) i cechuje się bardziej agresywnym przebiegiem (*Krzemiecki 2017, Szewczyk 2011*).

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób (ICD-10) rozpoznanie raka piersi określone jest kodem C50. Podział raka piersi wg ICD-10 jest oparty na klasyfikacji uwzględniającej lokalizację zmiany. Szczegółowy podział analizowanej jednostki chorobowej przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Podział raka piersi wg klasyfikacji ICD-10 (ICD-10).

ICD-10	Rozpoznanie
C50.0	brodawka i otoczka brodawki sutkowej
C50.1	centralna część sutka
C50.2	kwadrant górny wewnętrzny piersi
C50.3	kwadrant dolny wewnętrzny piersi
C50.4	kwadrant górny zewnętrzny piersi
C50.5	kwadrant dolny zewnętrzny piersi
C50.6	część pachowa sutka
C50.8	zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie piersi

ICD-10	Rozpoznanie
C50.9	piers, umiejscowienie nieokreślone

Najważniejszym czynnikiem predykcyjnym determinującym rokowanie, jak również definiującym optymalne postępowanie terapeutyczne u chorych na raka piersi jest status receptorów steroidowych (ER i PgR) oraz obecność nadmiernej ekspresji białka HER2 lub amplifikacji genu HER2 (cecha HER2-dodatnia). Obecność ER i PgR wskazuje na podatność na leczenie hormonalne (HTH) oraz mniejszą wrażliwość na chemioterapię i lepsze rokowanie. Status HER2-dodatni stanowi natomiast silnie niekorzystny czynnik rokowniczy oraz wskazuje na konieczność ciągłego blokowania tego szlaku sygnałowego (*PUO 2014*). Szczegóły omówiono w dalszej części dokumentu.

Drugim istotnym czynnikiem wpływającym na dobór leczenia i rokowanie jest ocena zaawansowania klinicznego stosując klasyfikację TNM (*PUO 2014*) (szczegółowe kryteria powyższej klasyfikacji zostały przedstawione w Tabeli 9 w dalszej części raportu), biorąc pod uwagę wskazania rejestracyjne dla trastuzumabu emtanzyny zakres opisu problemu zdrowotnego będzie się skupiał na raku piersi w stadium zaawansowanym.

1.2.2. Etiologia i patofizjologia

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana (*Krzemieniecki 2017*).

Do czynników ryzyka raka piersi zalicza się :

- 1) **wiek** – wzrost zachorowalności > 35 r.ż., szczyt w wieku 50-70 lat;
- 2) **czynniki genetyczne:**
 - a. występowanie raka piersi w rodzinie, szczególnie u krewnych 1. stopnia, ryzyko wzrasta jeszcze bardziej, jeśli u krewnej nowotwór wystąpił przed 35. rokiem życia;
 - b. rak piersi uwarunkowany genetycznie – może współwystępować z innymi nowotworami np. rak jajnika, trzonu macicy, gruczołu krokowego lub jelita grubego. Przyczyną jest występowanie mutacji genów *BRCA1*, *BRCA2* i *TP53*. Ryzyko raka piersi przy nosicielstwie powyższych genów sięga 50-85%. Rak piersi może pojawiać się w zespołach, np. zespół Li Fraumeni, zespół Lyncha II, zespół Cowdena, zespół Peutza i Jeghersa, zespół ataksja-teleangiektazja, zespół Klinefeltera;
- 3) **czynniki hormonalne:**
 - a. endogenne – wczesna pierwsza miesiączka lub późna menopauza (> 55 r.ż.), brak potomstwa lub późne macierzyństwo (> 30 r.ż.);

- b. egzogenne – doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny (indukcja nowotworu lub promocja nowotworowa wcześniejszych zmian przedrakowych), długotrwała hormonalna terapia zastępcza (ryzyko związane z czynnikami egzogennymi wzrasta do około 30%, w zależności od długości czasu ekspozycji na estrogeny), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego i niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi;
- 4) **otyłość** – zwłaszcza u kobiet po menopauzie;
 - 5) **choroby proliferacyjne** – stwierdzenie zmian rozrostowych typu hiperplazji zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi, a rozrost wewnątrzprzewodowy z atypią uważany jest za stan przedrakowy;
 - 6) **wcześniejszy rak jednej piersi** – istotny wzrost ryzyka zachorowania na raka drugiego sutka;
 - 7) **dieta** – zwiększenie ryzyka zachorowania na raka sutka u kobiet spożywających więcej tłuszczów zwierzęcych oraz pijących alkohol, działanie ochronne może mieć spożywanie ubogotłuszczowych produktów mlecznych oraz zawierających wapń i witaminę D (*Krzemiecki 2017, PUO 2014*).

Ze względu na niejasną etiologię raka piersi, poznanie wszystkich czynników ryzyka zachorowania na ten nowotwór jest utrudnione. Uważa się, że najistotniejszymi czynnikami wpływającymi na ryzyko zachorowania są: płeć żeńska, wiek oraz przebyty rak piersi w przeszłości przez pacjentkę lub bliskich krewnych (matka lub siostra) (*Szewczyk 2011*). Najważniejsze czynniki spośród wymienionych powyżej, których rola została jednoznacznie udowodniona uszeregowano według wzrastającego ryzyka względnego w tabeli poniżej.

Tabela 2. Czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi (*Szewczyk 2011*).

Ryzyko względne	Czynnik
> 4,0	<ul style="list-style-type: none"> • płeć żeńska • wiek (> 65. vs < 65. roku życia; ryzyko wzrasta w kolejnych grupach wiekowych do 80. roku życia) • dwie lub więcej krewnie 1. stopnia z rakiem piersi rozpoznany w młodym wieku • mutacje genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> • przebyty rak piersi w wywiadzie • „wysoka gęstość” tkanki piersi • atypowa hiperplazja
2,1-4,0	<ul style="list-style-type: none"> • jedna krewna 1. stopnia z rakiem piersi w wywiadzie • ekspozycja na promieniowanie jonizujące • „wysoka gęstość” tkanki kości (pomenopauzalna)
1,0-2,0 (czynniki związane ze	<ul style="list-style-type: none"> • późna pierwsza donoszona ciąża (> 30 lat) • wczesny wiek pierwszej miesiączki (<i>menarche</i>) (< 12 lat)

Ryzyko względne	Czynnik
stanem hormonalnym)	<ul style="list-style-type: none"> • późna menopauza (> 55 lat) • brak donoszonej ciąży • brak karmienia piersią w wywiadzie • długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych • długotrwałe stosowanie HTZ
1,1-2,0 (inne czynniki)	<ul style="list-style-type: none"> • otyłość (pomenopauzalna) • przebyty rak <i>endometrium</i>, rak jajnika lub rak jelita grubego w wywiadzie • wysokie spożycie alkoholu • wysoki wzrost • wysoki status społeczny

Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować na podstawie oceny **skali ryzyka według Gaila**. Uwzględnia ona następujące czynniki: wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczba wcześniej wykonanych biopsji piersi, obecność atypowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek. Głównym celem tej metody jest zidentyfikowanie kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi w celu kwalifikacji do działań zapobiegawczych (*Krzemieniecki 2017*).

1.2.3. Rozpoznanie

Wstępne badanie diagnostyczne u chorych na raka piersi obejmuje w każdym przypadku badanie podmiotowe i przedmiotowe, badanie laboratoryjne, badania obrazowe piersi, RTG klatki piersiowej (*PUO 2014*).

Jednymi z pierwszych objawów zauważalnych przez pacjentki są stwierdzenie guzka w piersi lub pojawienie się zmiany skórnej. W związku z przeprowadzaniem badań przesiewowych, coraz częściej nowotwory piersi rozpoznawane są na podstawie nieprawidłowego wyniku mammografii. Rozpoznanie potwierdzone jest badaniem histologicznym lub cytologicznym materiału uzyskanego z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej lub gruboigłowej (*Krzemieniecki 2017*).

Kolejne badania używane podczas procesu diagnostycznego raka piersi w celu określenia stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej przed rozpoczęciem leczenia to:

1. **Mammografia** – podstawowe badanie służące do rozpoznania raka piersi. Rutynowo badanie powinno zostać wykonane w projekcji kranio-kaudalnej i skośnej. Główne cechy obrazu mammograficznego wskazujące na raka piersi to:
 - a. nieostro odgraniczone zagęszczenia tkanek miękkich – najbardziej typowe są tzw. guzki spikularne (z nieregularnym środkiem i licznymi wypustkami); blisko 90% takich

zmian to rak inwazyjny. Lite, dobrze odgraniczone zmiany najczęściej świadczą o charakterze niezłośliwym;

- b. mikrozwapnienia – występują w około 60% przypadków raka piersi; mikrozwapnienia o charakterze linearnym lub grudkowym sugerują zmianę złośliwą, natomiast zwapnienia w obrębie skóry i naczyń albo duże, dobrze odgraniczone zwapnienia pierścieniowate, plamiste, okrągłe lub owalne nie nasuwają podejrzania raka.
2. **USG** – stanowi uzupełnienie mammografii. W badaniu można rozpoznać torbiel i włókniakogruczolakę. Szczególnie przydatne u młodych kobiet do badania piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej, u których ocena obrazu mammograficznego jest trudna.
3. **MRI** – badanie o największej czułości (około 95%) nie znajduje jednak ostatecznie ustalonego miejsca w standardowym postępowaniu diagnostycznym, z wyjątkiem kobiet obarczonych dużym ryzykiem zachorowania na raka piersi (np. posiadających mutację genów *BRCA1*, *BRCA2*), a także kobiet z podejrzeniem raka piersi poddanych w przeszłości zabiegom plastycznym w zakresie piersi (np. implantacja protezy). Rola badania rezonansu magnetycznego stopniowo się zwiększa, szczególnie w ocenie rozległości naciekania nowotworu (zwłaszcza przy rozbieżnych wynikach badania ultrasonograficznego i mammograficznego). Dodatkowo, rozważa się zastosowanie MRI w celu zróżnicowania wznowy miejscowej i nietypowych zmian popromiennych.
4. **Badanie patomorfologiczne** – analiza histopatologiczna stanowi podstawę rozpoznania raka piersi. Klasyfikacja raka piersi wg histopatologii:
 - a. raki przedinwazyjne (około 20%) – przewodowy, zrazikowy;
 - b. raki inwazyjne (około 80%) – inwazyjny bliżej nieokreślony (NOS, z ang. *not otherwise specified*), zrazikowy, rdzeniasty, śluzotwórczy, cewkowy i inne rzadkie typy.

Typami histologicznymi o lepszym rokowaniu wśród inwazyjnych raków piersi są: rak rdzeniasty, śluzotwórczy i cewkowy. Rak zrazikowy sprawia trudności diagnostyczne ze względu na rzadkie występowanie mikrozwapnień w porównaniu z rakiem przewodowym. Nie określono kryteriów oceny stopnia złośliwości histologicznej, istotnych czynników prognostycznych i predykcyjnych dla tego raka. Postać *in situ* raka zrazikowego jest obecnie określana mianem „neoplazji zrazikowej”, a wycięcie takiej zmiany nie jest konieczne (chyba że podejrzewa się współwystępowanie raka naciekającego lub przewodowego).

5. **Badania molekularne** – umożliwiają wykrycie podtypów raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER2+ nieluminalny oraz bazalny („potrójnie ujemny”). Podział ten stanowi podstawę indywidualizacji nowoczesnego systemowego leczenia.
6. **Badania laboratoryjne** – nie zaleca się stosowania markerów surowiczych (np. CA 15-3 lub CEA) w rutynowej praktyce (Krzemieniecki 2017, Zhang 2011).

Podziału raka piersi można dokonać uwzględniając budowę histopatologiczną. W tabeli poniżej przedstawiono uproszczoną klasyfikację histopatologiczną raków piersi (PUO 2014).

Tabela 3. Klasyfikacja histologiczna raków piersi (PUO 2014).

Rak przedinwazyjny	Raki inwazyjne (naciekające)
Rak przewodowy	Rak naciekający bez specjalnego typu
Rak zrazikowy	Rak zrazikowy
	Rak rdzeniasty
	Rak śluzotwórczy
	Rak cewkowy
	Inne rzadkie typy raka

W latach 2011, 2013 oraz 2015 eksperci zgromadzeni na konferencji w St. Gallen zaproponowali, aby podtypy nowotworu piersi klasyfikowane były na podstawie następujących cech immunohistochemicznych (PUO 2014, St Gallen 2015), będących surogatami typów molekularnych:

- stanu receptorów steroidowych (tj. estrogenowych [ER, z ang. *estrogen receptor*] i progesteronowych [PgR, z ang. *progesteron receptor*]);
- ekspresji HER2 (ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 [z ang. *human epidermal growth factor receptor type 2*]);
- wskaźnika proliferacji Ki-67.

Według zaleceń ekspertów zaprezentowanych na konferencji St Gallen w 2015 r. oznaczenie wskaźnika proliferacji Ki-67 jest stosowane jako alternatywny marker proliferacji, przy czym jakość analityczna tego testu jest mniejsza niż testów molekularnych (St Gallen 2015). Szczegółowe definicje kliniczno-patologiczne poszczególnych podtypów raka piersi zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 4. Podtypy immunohistochemiczne raka piersi (PUO 2014 wg zaleceń konferencji St Gallen 2013, St Gallen 2015).

Podtyp	Definicja kliniczno-patologiczna
Luminalny A	ER-dodatni HER2-ujemny Ki-67 < 14% PgR ≥ 20% Korzystna sygnatura molekularna – jeśli jest możliwość jej oceny
Luminalny B	HER2-ujemny ER/PgR-dodatni Ki-67 ≥ 14% lub PgR < 20%
	HER2-dodatni ER-dodatni Każde Ki-67 i PgR
HER2-dodatni Nieluminalny	ER/PgR-ujemny HER2-dodatni
<i>Basal-like*</i>	Rak „potrójnie ujemny” bez specjalnego typu (dawny przewodowy) ER/PgR-ujemny HER2-ujemny
Specjalne typy histologiczne	ER-dodatni (sitowaty, cewkowy i śluzowy) ER-ujemny (apokrynowy, rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty, metaplastyczny)

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

Powyższe podtypy raka piersi charakteryzują się różnym przebiegiem oraz w odmienny sposób reagują na leczenie systemowe. Podtyp luminalny A charakteryzuje się korzystnymi rokowaniami, podczas gdy w przypadku podtypu histologicznego *basal-like*, z ujemnym stanem receptorów hormonalnych i nadekspresji/amplifikacji HER2, są one wyjątkowo niekorzystne (guz niewrażliwy na hormonoterapię i terapię anti-HER2) (Tarkowski 2011).

Obecnie nową metodą oceny rokowań raka piersi jest określenie profilu genetycznego nowotworu i ocena ekspresji genów metodą immunohistochemiczną (IHC) oznaczenia mikromacierzy (PUO 2014, Tarkowski 2011).

Rak piersi z nadekspresją/amplifikacją receptora HER2

Receptor HER2 jest zaliczany do rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, z ang. *epidermal growth factor receptor*) o aktywności kinazy tyrozynowej, regulujących podziały komórkowe. Określenie stanu HER2 jest konieczne u wszystkich pacjentek z rozpoznaniem naciekającego raka piersi lub w przypadkach nawrotu lub wznowy nowotworu (PUO 2014). Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 jest niekorzystnym rokowniczo czynnikiem, a także czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na terapię anti-HER2. Stwierdzenie nadmiernej ekspresji i/lub amplifikacji

HER2 jest wskazaniem do zastosowania terapii, do której zaliczany jest m.in. trastuzumab, stanowiący jeden z dwóch składników ocenianego leku (przeciwciało monoklonalne w ramach koniugatu przeciwciało-lek).

Stan HER2 metodą IHC określa się wyłącznie w materiale tkankowym pochodzącym z biopsji gruboigłowej lub wycinku tkankowego (nie w materiale cytologicznym), ponieważ niezbędne jest prawidłowe zachowanie błon komórkowych w materiale. Wynik tej metody przedstawia się w 4-stopniowej skali (PUO 2014). Charakterystykę tej skali przedstawiono w poniższej tabeli.

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

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

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

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

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

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

Ocena stanu HER2	Obecność amplifikacji
pojedyncze oznaczenie (<i>single-probe ISH assay</i>)	
ujemna	obecność w pojedynczej próbce średnio $< 4,0$ sygnałów kopii genu HER2/komórkę
graniczna	obecność w pojedynczej próbce średnio $\geq 4,0$ ale $< 6,0$ sygnałów kopii genu HER2/komórkę*

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

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

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

Dodatkowo wytyczne ASCO opublikowane w 2015 r. zalecają ponowną ocenę ekspresji HER2, u chorych z nieuogólnionym (*primary*) nowotworem piersi, u których doszło do rozwoju przerzutów. W przypadku występowania rozbieżności wobec oceny początkowej, leczenie należy prowadzić w oparciu o wynik uzyskany w stadium przerzutowym nowotworu (Van Poznak 2015).

1.2.4. Przebieg naturalny i rokowanie

Nieleczony nowotwór piersi doprowadza do zgonu. W zależności od typu nowotworu może wzrastać powoli, rozwijać się miejscowo i doprowadzać do zniszczenia gruczołu sutkowego, powstania owrzodzeń i martwicy (Krzemieniecki 2017).

Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania został przedstawiony poniżej.

Tabela 7. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania (Krzemieniecki 2017).

I	II	III	IV	Średni odsetek w Polsce
95%	90%	25%	<5%	74%

W celu wybrania najlepszej, indywidualnej metody leczniczej dla pacjenta z rakiem piersi ważne jest uwzględnienie czynników prognostycznych, które wskazują na przewidywany przebieg naturalny choroby i rokowanie oraz ma rokownicze znaczenie w zakresie przeżycia ogólnego i czasu do progre-

sji. Istotnym elementem postępowania z pacjentem z rakiem piersi jest określenie czynników predykcyjnych, których obecność jest związana z prawdopodobieństwem uzyskania korzyści z leczenia (Płuzański 2010). Najważniejszym **czynnikiem prognostycznym** jest obecność zajętych węzłów chłonnych dołu pachowego, co wiąże się z ryzykiem występowania przerzutu odległego. Szacuje się, że wskaźnik 5-letnich przeżyć u pacjentów bez zajętych węzłów chłonnych przy rozpoznaniu raka piersi wynosi 82,8% w porównaniu z 73% w przypadku zajęcia 1-3 węzłów chłonnych, 45,7% (4-12 węzłów chłonnych) i 28,4% (≥ 13 węzłów chłonnych). Zajęcie węzłów chłonnych w okolicach pachy stanowi indywidualny czynnik prognostyczny. Kolejnym aspektem istotnym w procesie diagnostycznym jest wielkość guza, która koreluje z liczbą zajętych węzłów chłonnych i również stanowi niezależny czynnik prognostyczny. Większy rozmiar zmiany jest związany ze wzrostem ryzyka nawrotu choroby. U pacjentek z guzem < 1 cm wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosił prawie 99% w porównaniu z chorymi, u których wielkość guza oszacowano na 3-5 cm, co wiązało się z 5-letnim przeżyciem na poziomie 86%. U pacjentów, u których nie stwierdza się powiększonych węzłów chłonnych, wielkość guza stanowi najważniejszy czynnik prognostyczny (Cianfrocca 2004). W celu określenia stopnia zaawansowania uwzględniającego wielkość guza, zajęcie węzłów chłonnych i obecność przerzutów odległych stosuje się klasyfikację TNM, która została szczegółowo opisana poniżej.

Tabela 8. Klasyfikacja cTNM raka piersi zgodnie z klasyfikacją TNM z uwzględnieniem 8. rewizji z 2017 roku (Krzemieniecki 2017).

Cecha	Objaw
T – guz pierwotny	
T0	nie stwierdza się guza pierwotnego
Tis	<ul style="list-style-type: none"> • rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>): <ul style="list-style-type: none"> • rak przewodowy (DCIS, z ang. <i>ductal carcinoma in situ</i>) • choroba Pageta bez towarzyszącego ogniska raka naciekającego lub <i>in situ</i> w gruczole piersiowym
T1	guz ≤ 2 cm (T1mi ≤ 1 mm, T1a > 1 mm i ≤ 5 mm, T1b > 5 mm i ≤ 10 mm, T1c > 10 mm i ≤ 20 mm)
T2	guz > 2 cm i ≤ 5 cm
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: zaciągnięcie skóry, wciągnięcie 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 charakteryzujących T4a i T4b

Cecha	Objaw
T4d	obraz raka zapalnego
N – przerzuty do węzłów chłonnych	
N0	nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych (przy wycięciu ≥ 10 węzłów chłonnych)
N1	obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły ruchome (N1mi – mikroprzerzut [średnica 0,2-2 mm])
N2	obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza; węzły nieruchome w stosunku do siebie lub otoczenia (N2a) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeśli węzły pachowe niezajęte) (N2b)
N3	obecne przerzuty w węzłach III piętra pachy (podojczykowe) (N3a) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeśli są zajęte pachowe II i III piętra) (N3b) lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza (N3c)
M – przerzuty odległe	
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. we krwi krążącej lub w szpiku przy jednoczesnej nieobecności klinicznych lub radiologicznych objawów przerzutów.
M1	stwierdza się przerzuty odległe

Wyniki poszczególnych cech T, N, M stanowią podstawę określenia stopnia zaawansowania, co przedstawia tabela poniżej (Krzemieniecki 2017).

Tabela 9. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (rewizja 8. TNM z 2017 r.) (Krzemieniecki 2017).

Stopień zaawansowania (anatomiczny) [^]		TNM
0 (<i>in situ</i>)		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
		T0 N2 M0 T1 N2 M0
III (stadium regionalne późne)	IIIA	T2 N2 M0 T3 N1 M0
		T3 N2 M0
	IIIB	T4 N0-2 M0
		IIIC

Stopień zaawansowania (anatomiczny) [^]	TNM
IV (stadium uogólnione)	T1-4 N1-3 M1

[^] 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 (ze względu na złożoność nie jest tutaj przedstawiona).

Zasadniczym czynnikiem prognostycznym w raku piersi jest ocena podtypu histopatologicznego nowotworu (szczegółowy podział histologiczny raka piersi został podany w rozdziale 1.2.3. Rozpoznanie). W przypadku raków inwazyjnych, ze względu na różnice biologiczne opisuje się stopień ich histologicznej złośliwości stosując klasyfikację Blooma-Richardsona-Scarfa (BRS), zmodyfikowaną przez Elstona i Ellisa (*PUO 2014*). Wykazano korelację pomiędzy stopniem histologicznej złośliwości nowotworu zdefiniowanej wg skali BRS a wskaźnikiem 5-letnich przeżyć. W związku z powyższym, stopień złośliwości guza ma istotne znaczenie prognostyczne i jest uznawany za najważniejszy czynnik prognostyczny u pacjentów z wolnymi od przerzutów węzłami chłonnymi i graniczną wielkością guza. Szczegółowe informacje dotyczące tej klasyfikacji zostały podane w tabeli poniżej (*PUO 2014*).

Tabela 10. Stopień złośliwości histologicznej wg klasyfikacji Blooma-Richardsona-Scarfa (*PUO 2014*).

Cechy nowotworu	Ocena	Punktacja
Tworzenie cewek	Wyraźne > 75%	3-5
	Umiarkowane 10-75%	
	Nieznaczone <10%	
Wielkość jąder komórkowych i ich polimorfizm	Niewielki	6-7
	Umiarkowany	
	Znaczny	
Wskaźnik mitotyczny	Zależny od wielkości pola widzenia w mikroskopie	8-9

Ważnym czynnikiem prognostycznym raka piersi jest inwazja naczyniowa, której obecność jest związana ze zwiększonym ryzykiem miejscowego i odległego nawrotu choroby. Uważa się, że wskaźniki proliferacji, do których zalicza się frakcję procentową komórek w fazie S (SPF, z ang. *S-phase fraction*), także mogą mieć wartość prognostyczną. Wiek i pochodzenie etniczne mogą okazać się pomocne do zidentyfikowania pacjentek z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Wśród kluczowych czynników traktowanych zarówno jako **czynniki prognostyczne** jak i **predykcyjne** wyróżniamy obecność receptorów ER/PgR, jednakże ich znaczenie prognostyczne w raku piersi jest ograniczone. Obecność tych receptorów wiąże się z wysokim prawdopodobieństwem skuteczności terapii tamoksyfenem, dlatego stanowi ważny czynnik predykcyjny. Nadekspresja HER2 w raku piersi stanowi czynnik prognostyczny korelujący z agresywnym przebiegiem choroby. Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy oraz warunkują zasadność wdrożenia terapii

anty-HER2 (PUO 2014). Badania kliniczne wykazały, że potwierdzenie obecności HER2 stanowi niekorzystny czynnik prognostyczny szczególnie w przypadku pacjentów z zajęтыми węzłami chłonnymi. Nadekspresja HER2 jest związana z bardziej agresywnym przebiegiem choroby i redukcją przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia bez progresji. Przedstawione wnioski zostały potwierdzone w wielu badaniach klinicznych (Menard 2001). Zestawienie czynników prognostycznych i predykcyjnych zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Podsumowanie czynników prognostycznych i predykcyjnych w raku piersi (Cianfrocca 2004).

Czynnik	Prognostyczny	Predykcyjny
Stan węzłów chłonnych	Tak	-
Wielkość guza	Tak	-
Inwazja naczyń limfatycznych	Tak	-
Markery proliferacji	Tak	-
Pochodzenie etniczne	Być może	-
Wiek	Tak	-
Status ER/PgR	Tak	Tak
Status HER2	Tak	Tak
uPA/PAI	Tak	Tak
Profil genetyczny	Tak	Tak

uPA/PAI aktywator plazminogenu typu urokinazy z ang. *urokinase-type plasminogen activator*/ inhibitor aktywatora plazminogenu 1 z ang. *plasminogen activator inhibitor type 1*.

Możliwe jest również łączenie różnych czynników prognostycznych i tworzenie wskaźników pozwalających na identyfikację grup pacjentów o zróżnicowanym rokowaniu. Najczęściej stosowanym wskaźnikiem jest Prognostyczny Indeks Nottingham (NPI, z ang. *Nottingham Prognostic Index*), który uwzględnia wielkość guza, stan węzłów chłonnych i stopień zróżnicowania histologicznego. Szczegółowy opis skali został podany w tabeli poniżej (Dixon 2012).

Tabela 12. Prognostyczny indeks Nottingham (Dixon 2012).

Prognostyczny Indeks Nottingham (NPI) i rokowanie	
$NPI = (0,2 \times \text{wielkość w cm})$	
+ stopień zajęcia węzłów chłonnych (wartość 1 dla braku zmian, 2 dla 1-3 węzłów, 3 dla ≥ 4 węzłów)	
+ stopień zróżnicowania (wartość 1 dla I stopnia, 2 dla II stopnia, 3 dla III stopnia)	

Prognostyczny Indeks Nottingham (NPI) i rokowanie		
Grupa	Wartość indeksu	Przeżycie 10-letnie (%)
Bardzo dobra	Poniżej lub = 2,4	98
Dobra	Poniżej lub = 3,4	90
Umiarkowana I	Poniżej lub = 4,4	83
Umiarkowana II	< 5,4	75
Zła	> 5,4	47

1.2.5. Obraz kliniczny

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe raka piersi to :

- guz piersi wyczuwalny palpacyjnie – najczęściej bezbólowy;
- zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka;
- wciągnięcie skóry lub brodawki – szczególnie jeśli guz umiejscowiony jest głęboko;
- zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
- wyciek z brodawki – szczególną uwagę należy zwrócić jeśli wyciek ma charakter krwisty z towarzyszącym wyczuwalnym guzem w piersi;
- zaczerwienienie i zgrubienie skóry – zablokowanie naczyń limfatycznych przez komórki nowotworowe może spowodować powstanie tzw. „objawu skórki pomarańczy”;
- poszerzenie żył skóry sutka;
- owrzodzenie skóry sutka;
- powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym – węzły po stronie guza mogą być powiększone, twarde, rozsiane i przesuwalne (*Krzemieński 2017, Zhang 2011*).

Najczęstszym objawem zauważanym przez pacjentów jest wyczuwalny palpacyjnie guz w okolicy górnego zewnętrznego kwadrantu gruczołu sutkowego. W obrazie klinicznym raka piersi wymienia się także zmiany kształtu, wielkości lub sprężystości piersi, obrzęk a także zmiany skórne. Zmiany mogą pojawić się na obszarze całej piersi lub okolicy samej brodawki (*Krzemieński 2017*).

1.2.6. Epidemiologia

Świat

Na świecie odnotowuje się rocznie około 1,7 mln nowych przypadków raka piersi, który stanowi 25% wszystkich typów raka i jest drugim najczęściej występującym rakiem w populacji ogólnej. Zapadal-

ność na ten nowotwór waha się od 19,4:100 000 we Wschodniej Afryce do 91,1:100 000 w Zachodniej Europie. W roku 2012 odnotowano 1 671 149 nowych przypadków zachorowania, wśród których oszacowano, że 882,9 (na 100 000) dotyczyło krajów gorzej rozwiniętych, podczas gdy w krajach lepiej rozwiniętych odnotowano 793,7 przypadków (na 100 000). Dane epidemiologiczne wskazują, że w 2012 roku stwierdzono 521 907 zgonów wśród chorych, co odpowiada współczynnikowi umieralności na poziomie 12,9:100 000. Standaryzowany współczynnik zapadalności na raka piersi w 2012 roku został oszacowany na 43,1:100 000, co stanowiło 25,1% wszystkich raków (*Ghoncheh 2016*).

W publikacji *Key 2001* zawarto dane epidemiologiczne dotyczące raka piersi pochodzące z 1990 roku. W tabeli poniżej zestawiono standaryzowane współczynniki zapadalności i umieralności na raka piersi pochodzące z 1990 i 2012 roku (*Key 2001, GLOBOCAN 2012*).

Tabela 13. Porównanie standaryzowanych współczynników zapadalności i umieralności na raka piersi z 1990 i 2012 roku.

Region	1990 (<i>Key 2001</i>)		2012 (<i>GLOBOCAN 2012</i>)		Chorobowość ¹ (na 100 000)
	Zapadalność (na 100 000)	Umieralność (na 100 000)	Zapadalność (na 100 000)	Umieralność (na 100 000)	
Północna Ameryka	86,7	24,1	89,4	16,4	162,8
Australia i Nowa Zelandia	72,1	22,6	85,8	14,5	135,1
Południowa Ameryka	69,1	20,0	52,1 [§]	14,0 [§]	65,3
Północna Europa	68,4 (bez UK)	27,2 (bez UK)	89,4 (+ UK)	16,4 (+ UK)	164,0
Zachodnia Europa	67,6	24,2	91,1	16,2	171,3
Południowa Europa	50	20,3	74,5	14,9	132,4
Południowa Ameryka (tropical)	39,5	17,7	bd.	bd.	bd.
Wschodnia Europa	36,7	16,7	bd.	bd.	bd.
Japonia	29,1	7,7	51,5	9,8	92,3
Azja południowo-wschodnia	23,2	10,9	27 ^{&}	6,9 ^{&}	35,7
Azja południowo-wschodnia + Indie	21,7	10,9			
Afryka Wschodnia	20,2 [^]	8,8 [^]	30,4	15,6	26,4
Afryka Środkowa			31,4	17,8	23,8
Chiny	12,5	4,7	22,1	5,4	30,2
Australia	bd.	bd.	86,0	14,0	135,2

[^] wskaźnik obliczony dla Afryki ogółem;
[&] wskaźnik dla Azji Wschodniej;
[§] wskaźnik dla Południowej Ameryki;

¹ chorobowość 1-rocza,

Europa

Na portalu *International Agency for Research on Cancer* odnaleziono dane epidemiologiczne dotyczące raka piersi w Europie. Oszacowano, że współczynnik zapadalności w 2012 roku wynosił 92,8:100 000, współczynnik umieralności 23,1:100 000. Dane dla współczynnika chorobowości zostały przedstawione w trzech grupach (1-roczej, 3-letniej i 5-letniej) i wynosiły odpowiednio: 125,9:100 000, 354,11:100 000 i 554,15:100 000. Największy współczynnik zapadalności i umieralności zaobserwowano dla populacji z Belgii (odpowiednio: 111,9:100 000, 20,3:100 000) (*IARC 2012*).

W tabeli poniżej przedstawiono współczynniki zapadalności, umieralności i chorobowości na raka piersi w zależności od regionu odnotowane w 2012 roku. Poszczególne wartości zestawiono względem współczynnika zapadalności w kolejności od największego do najmniejszego (*WCRFI 2015*). Dane dotyczące standaryzowanego współczynnika umieralności pochodzą z bazy danych GLOBOCAN (*GLOBOCAN 2012*). Informacje nt współczynników chorobowości zostały odnalezione na portalu *International Agency For Research on Cancer* (*IARC 2012*).

Tabela 14. Dane epidemiologiczne dot. raka piersi w Europie (*WCRFI 2015, GLOBOCAN 2012, IARC 2012*).

Region	Współczynnik zapadalności (na 100 000)	Współczynnik umieralności (na 100 000)	Współczynnik chorobowości (na 100 000)		
			1-roczy	3-letni	5-letni
Belgia	111,9	20,3	202,14	571,36	899,45
Szwecja	108,2	19,5	151,53	433,96	687,42
Dania	105,0	18,8	204,98	571,63	887,36
Francja	104,5	16,4	168,29	484,06	771,02
Holandia	99,0	18,0	183,14	521,28	821,43
Norwegia	98,4	18,3	131,91	374,21	588,54
Islandia	96,3	14,4	158,94	464,46	745,3
Wielka Brytania	95,0	17,1	174,11	485,2	755,1
Irlandia	92,3	19,1	145,2	403,9	625,93
Niemcy	91,6	15,5	173,82	488,55	765,68
Włochy	91,3	15,8	169,04	486,46	775,58
Austria	90,7	21,3	122,92	348,01	551,37
Finlandia	89,4	13,6	183,14	513,84	809,16

Region	Współczynnik zapadalności (na 100 000)	Współczynnik umieralności (na 100 000)	Współczynnik chorobowości (na 100 000)		
			1-roczny	3-letni	5-letni
Luksemburg	89,1	13,1	159,4	456,2	727,36
Malta	85,9	18,1	156,8	437,43	678,42
Hiszpania	84,9	16,7	113,38	325,08	516,24
Szwajcaria	83,1	13,6	156,58	446,39	705,65
Grecja	58,6	21	87,4	251,39	400,66

Polska

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. W 2014 roku zarejestrowano w Polsce 17 379 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności wynosi 51,6/100 000) na raka piersi u kobiet, a 5 975 pacjentek zmarło z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności 17,99/100 000). Rak piersi sporadycznie dotyczy również mężczyzn (około 100 zachorowań rocznie) (*Krzemieniecki 2017*).

Wśród raków inwazyjnych najczęściej występuje postać określana terminem „rak naciekający bez specjalnego typu” (70-80%), drugim co do częstości jest rak zrzakowy (10%) (*PUO 2014*).

Współczynnik chorobowości dla Polski w 2012 roku wynosił odpowiednio :

- 1- roczny – 92,4:100 000;
- 3- letni – 256,31:100 000;
- 5- letni – 396,96:100 000 (*IARC 2012*).

1.2.7. Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Zachorowanie na raka piersi wpływa na zdolność pacjentów do wykonywania pracy zawodowej. Koszty opieki leczniczej stanowią zatem duże obciążenie zarówno dla domowego budżetu jak i finansów państwa. W zakresie wydatków przypadających ochronie zdrowia w Polsce wyróżnia się :

- wydatki na hospitalizacje onkologiczne – około 56% całości;
- koszty leków – około 27% całości;
- koszty opieki ambulatoryjnej, podstawowej opieki zdrowotnej i ratownictwa – około 18% (*IZWOZ 2014*).

Dane zawarte w publikacjach dotyczących analizy kosztów związanych z rakiem piersi w Europie szacują, że największy odsetek wydatków związanych z terapią dotyczy leków (około 3 bilionów euro).

W drugiej kolejności odnotowano odpowiednio: leczenie szpitalne, leczenie ambulatoryjne, podstawową opiekę zdrowotną i ratownictwo. Szacunkowe koszty opieki zdrowotnej przypadające na jedną osobę wahają się od 2 do 29 euro, średnio 13 euro (*Luengo-Fernandez 2013*).

Koszty opieki nad pacjentką z rakiem piersi różnią się w zależności od stopnia zaawansowania. Analiza finansowa wykazała, że koszty związane z zabiegiem operacyjnym w USA kobiet z rakiem wczesnym były dwa razy większe niż kobiet w stadium IV. Największy odsetek kosztów pochłonęła chemioterapia w podgrupie pacjentek w IV stadium. Podsumowanie wydatków całościowych wykazało, że postępowanie terapeutyczne było droższe wśród chorych w bardziej zaawansowanym stadium. Analiza kosztów przypadających na jednego pacjenta obrazuje znaczną różnicę wśród pacjentek w stadium I/II w porównaniu z chorymi z stadium III w szczególności w związku z ceną chemioterapii (*Blumen 2016*). Tabela poniżej przedstawia koszty związane z leczeniem raka piersi w zależności od stadium zaawansowania.

Tabela 15. Koszty leczenia raka piersi w zależności od stadium zaawansowania (*Blumen 2016*).

Stadium zaawansowania	Średni koszt [\$] przypadający na pacjenta, 0-12 miesięcy	Średni koszt [\$] przypadający na pacjenta, 13-24 miesięcy
I/II	82 121	18 514
III	129 387	35 801
IV	134 682	69 464

Szacuje się, że u około 40% pacjentek z rakiem piersi dojdzie do progresji z obecnością przerzutów nowotworu. Analiza kosztów leczenia pacjentek z rakiem piersi wykazała, że bezpośredni koszt leczenia chorych z przerzutowym rakiem piersi pochłonie około 60 000 \$/os co może stanowić około 4,2 bilionów dolarów dla całej subpopulacji przerzutowego raka piersi (*Berkowitz 2000*).

Wg danych opublikowanych przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia (IZWOZ) oszacowano, że w roku 2009 największe całkowite obciążenie dla społeczeństwa europejskiego (uwzględniając utratę produktywności) w obszarze chorób onkologicznych stanowił rak płuca (18,8 mld euro), a na drugim miejscu znalazł się rak piersi (15,0 mld euro). Analizując koszty medyczne chorób onkologicznych uznano jednak raka piersi za najbardziej kosztochłonnego dla systemów ochrony zdrowia w skali europejskiej (6,73 mld euro). W 2013 roku w Polsce wydatki płatnika publicznego na świadczenia dotyczące diagnostyki i leczenia raka piersi, nie włączając w to badań profilaktycznych, osiągnęły wartość 732,9 mln zł. Średnie wartości kosztów leczenia pacjentów z rozpoznaniem raka piersi różnią się pomiędzy województwami w Polsce i wynosiły w 2010 roku od 30 do 44 tys. zł na osobę. Zgodnie z opublikowanymi w 2013 roku kalkulacjami na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród pacjentek cierpiących na zaawansowanego raka piersi, całkowite straty roczne związane z chorobą uwzględnia-

jące koszty medyczne, niemedyczne i utracone dochody, wynosiły ponad 14 tys. zł z czego ponad 10 tys. zł to koszty bezpośrednio ponoszone przez pacjentki, które dotyczą kupna leków, materiałów i sprzętów medycznych, transportu i specjalnej żywności (IZWOZ 2014).

Dane za rok 2013 dotyczące leczenia wszystkich chorych z rozpoznaniem zasadniczym raka piersi bez kosztów profilaktycznych programów zdrowotnych oraz refundacji leków w aptekach szacują wielkość strat finansów publicznych (ZUS) na 232 mln zł. Utrata dochodów przypadająca na jedną pacjentkę wynosiła do 70 tys zł. Analizie poddano także roczne koszty przyszłe związane z rakiem piersi, na które składały się koszty utraconej produktywności i wynosiły 884 mln zł. Dodatkowo, należy uwzględnić niematerialne straty związane z rakiem piersi takie jak pogorszenie stanu psychicznego, utratę pracy, rodziny i zdolności do rozrodu (IZWOZ 2014).

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na raka piersi stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Rak piersi jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu raka piersi w 2016 roku wydano 46 579 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 1 099 652. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej, wydawanych w latach 2012-2016, wzrasta każdego roku (ZUS 2017). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Absencja chorobowa chorych z rozpoznaniem ICD-10 C50 (ZUS 2017).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2016	1 099 652	46 579
2015	1 074 620	44 920
2014	1 021 195	42 303
2013	974 497	39 876
2012	942 255	38 144

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2016 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników,

w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C50 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 2 899 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 1 218 osób. Zanotowano, że w 2016 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem raka piersi zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2017).

Tabela 17. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania C50 (ZUS 2017).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2016	2 899	18	2 881	—	1 218	10	1 206	2
2015	2 704	12	2 691	1	942	4	937	—
2014	2 531	17	2 514	—	954	6	948	—
2013	2 270	8	2 260	2	874	6	868	—
2012	2 163	17	2 145	1	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	1 816	7	1 806	3	bd.	bd.	bd.	bd.

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2016 ogółem wydano 1 514 pierwszorazowych i 3 080 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest niższa w porównaniu do lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2017).

Tabela 18. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem piersi (ZUS 2017).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
ogółem								
2016	1 514	14	1 479	21	3 080	23	3 040	17
2015	1 550	12	1 516	22	3 299	27	3 251	21
2014	1 588	8	1 588	22	3 329	30	3 278	21
2013	1 646	12	1 626	8	3 296	26	3 259	17
2012	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2016	265	4	248	13	543	4	529	10
2015	271	4	258	9	594	9	569	16
2014	282	4	264	14	577	4	558	15
2013	272	4	263	5	560	3	546	11
2012	245	2	239	4	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	280	3	274	5	bd.	bd.	bd.	bd.
całkowita niezdolność do pracy								
2016	869	10	851	8	860	9	844	7
2015	872	7	852	13	950	10	937	3
2014	903	3	892	8	1 036	15	1 016	5
2013	968	5	960	3	1 031	9	1 018	4
2012	919	7	910	2	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	857	7	847	3	bd.	bd.	bd.	bd.
częściowa niezdolność do pracy								
2016	380	—	380	—	1 677	10	1 667	—
2015	407	1	406	—	1 755	8	1 745	2
2014	403	1	402	—	1 716	11	1 704	1
2013	406	3	403	—	1 705	14	1 689	2

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2012	326	2	324	—	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	297	4	292	1	bd.	bd.	bd.	bd.

Chorzy z rozpoznaniem raka piersi mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD - 10 C50 przyznano 12 osobom, w tym 11 kobietom i 1 mężczyźnie. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2015, gdzie rentę przyznano 17 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2017).

Tabela 19. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania C50 (ZUS 2017).

Rok	Razem	Mężczyźni	Kobiety	Płeć nieustalona
2016	12	1	11	—
2015	17	—	17	—
2014	20	—	20	—
2013	13	—	13	—
2012	16	—	16	—
2011	16	1	15	—

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę J – choroby piersi skóry i oparzenia. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę J08 – choroby piersi złośliwe, na podstawie której oszacowano koszty związane z leczeniem raka piersi. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 20. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu chorób piersi złośliwych (J08) (NFZ 2017).

Rok	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	Liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD 10 C 50	Całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD10 C50 [zł]
2009	6360	7637	1513,03	5 970	9 032 789,1
2010	6275	7385	1588,94	5 338	8 481 761,72
2011	6339	7307	1573,18	5 125	8 062 547,5
2012	6080	6953	1668	4 860	8 106 480
2013	5758	6571	1686,68	4 562	7 694 634,16
2014	5542	6683	1757,09	4 991	8 769 636,19
2015	5361	6538	1744,85	5 099	8 896 990,15
2016	5706	6867	1753,25	5314	9 316 770,5

1.2.8. Wpływ raka piersi na jakość życia

Wg definicji WHO jakość życia pacjentów to indywidualne postrzeganie swojej pozycji w kontekście kultury i systemów wartości, w których żyją i w odniesieniu do swoich celów, oczekiwań, standardów i obaw (Kamińska 2015). Zarówno działania niepożądane, jak i obniżenie samopoczucia pacjenta prowadzą do utrudnień w codziennym funkcjonowaniu chorego w rodzinie jak i społeczeństwie. Ankietowane badanie wśród kobiet z rakiem piersi wykazało, że powyżej 50% kobiet odczuwa dolegliwości bólowe wynikające z choroby nowotworowej, nudności i wymiotów. Aż 70% cierpi na uogólnione osłabienie. Leczenie raka piersi znacząco wpływa na obniżenie jakości życia chorych ze względu na konieczność częstych wizyt w szpitalu, co nierzadko doprowadza do braku możliwości kontynuacji pracy lub innej codziennej czynności (Puchalska 2011).

Poza objawami ubocznymi leczenia systemowego pacjentom z rakiem piersi leczonym chemioterapią często towarzyszy strach o skuteczność leczenia i możliwość wystąpienia powikłań odległych. Negatywnie na strefę zdrowia psychicznego wpływa także długi czas leczenia. Długotrwały przebieg choroby, uciążliwość leczenia, konsekwencje psychologiczne, seksualne i socjalne znacząco wiążą się z życiem osobistym kobiet oraz ich wyglądem zewnętrznym co może stanowić zasadniczy problem społeczny (Puchalska 2011).

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. Pacjentki cierpiące na to schorzenie doświadczają dyskomfortu fizycznego, psychicznego i społecznego co znacznie wpływa na obniżenie jakości ich życia również w zakresie zdrowia psychicznego. Wiele kobiet z nowo zdiagnozowanym

rakiem piersi cierpi z powodu depresji, niepokoju i obniżonego nastroju (*Perry 2007*). Choroba jest szczególnie dotkliwa ze względu na sposób leczenia. Główną metodą terapeutyczną jest zabieg operacyjny, który w mniejszy lub większy sposób okalecza pacjentów (*Dixon 2012*). U większości kobiet po uzyskaniu informacji o obecności guzka w piersi pojawiają się zaburzenia emocjonalne. Około 30% kobiet z rakiem sutka przez rok od ustalenia rozpoznania cierpi na stany lękowe i depresję, co odpowiada wskaźnikom zapadalności 3-4-krotnie większym niż w populacji ogólnej. U 20-30% pacjentek po mastektomii dochodzi do rozwoju zaburzeń przewlekłych w zakresie postrzegania własnego ciała i zachowań seksualnych. Zaburzenia psychiczne występują z większą częstotliwością u chorych poddanych chemio- lub radioterapii. Możliwości rekonstrukcyjne w dzisiejszej chirurgii plastycznej są ogromne, ale w dalszym ciągu obciążone ryzykiem powikłań operacyjnych i nierzadko długim czasem oczekiwania ze względu na niewystarczającą ilość miejsca w przestrzeni pod mięśniami klatki piersiowej, co wymusza rozpoczęcie rekonstrukcji od założenia ekspandera tkankowego (*Dixon 2012*).

W ocenie jakości życia pacjentów onkologicznych ważnym elementem do uwzględnienia jest stopień zaawansowania choroby. Progresa nowotworu może w znaczący sposób niekorzystnie wpływać na jakość życia chorych. Ponadto, zaawansowane stadium raka piersi cechuje się uciążliwymi objawami i poważnymi zdarzeniami niepożądanymi wynikającymi ze stosowanego leczenia. Badania kliniczne oceniające różnice dotyczące objawów oraz funkcjonowania pacjentek z rakiem piersi z przerzutami i bez wykazały, że kobiety z przerzutowym nowotworem zgłaszały mniej objawów w postaci nudności i stanów depresyjnych, jednak cierpiały na większe dolegliwości bólowe oraz gorzej oceniały swój stan funkcjonowania. Z kolei stany depresyjne były często spotykane wśród pacjentek, u których stwierdzono nawrót choroby (*Wyatt 2013*). Badanie oceniające kilka wymiarów jakości życia pacjentek z przerzutowym rakiem piersi wykazało, że zwłaszcza obecność dolegliwości bólowych oraz zmęczenia wpływały na obniżenie jakości życia. Ponadto, wśród kobiet, które zgłaszały zmęczenie odnotowano również upośledzenie funkcjonowania fizycznego. Obecność przerzutów odległych raka piersi wpływała negatywnie na życie emocjonalne pacjentek (*McClelland 2015*).

1.2.9. Leczenie raka piersi

W leczeniu inwazyjnego, wczesnego raka piersi przyjęto zasadę o pierwotnym leczeniu chirurgicznym w skojarzeniu z RTH i/lub leczeniem systemowym. Miejscowo zaawansowany rak sutka jest wskazaniem do leczenia operacyjnego i/lub napromieniania, poprzedzonego leczeniem systemowym (chemioterapia, hormonoterapia, terapia anty-HER2). Zalecanym postępowaniem w leczeniu choroby uogólnionej jest w głównej mierze terapia systemowa (*PUO 2014*).

Wśród zabiegów operacyjnych przeprowadzanych w leczeniu raka piersi wyróżnia się zabieg oszczędzający, mastektomię oraz operację paliatywną (PUO 2014).

Przed wdrożeniem terapii systemowej ważne jest określenie prawdopodobieństwa uzyskania korzyści z leczenia przez pacjenta i indywidualnego ryzyka nawrotu choroby. Opierając się na zaleceniach przedstawionych na konferencji z St. Gallen z 2013 roku leczenie systemowe oraz rodzaj terapii najlepiej określić opierając się o wynik oznaczeń IHC. Szczegółowe informacje na temat podziału biologicznego raka piersi przedstawiono powyżej w Tabeli 4 (PUO 2014).

Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi jest w głównej mierze oparte na leczeniu systemowym, jednak wśród takich pacjentek można w niektórych przypadkach wyróżnić chore „pierwotnie operacyjne” (T3N0-1M0). Najczęściej jednak leczenie opiera się na terapii systemowej, rozpoczynając od indukcyjnej chemioterapii trwającej 4-6 miesięcy. Indukcyjna hormonoterapia jest stosowana w szczególności u chorych po menopauzie z silną ekspresją ER PgR, gdzie preferuje się włączenie preparatów należących do grupy inhibitorów aromatazy. Jeśli pod wpływem leczenia systemowego nie stwierdza się regresji choroby, zaleca się stosowanie radioterapii, która w części przypadków umożliwi przeprowadzenie późniejszej amputacji (PUO 2014).

Indukcyjna chemioterapia oparta jest głównie o związki antracyklin i taksoidów. Brak skuteczności pierwszorazowej chemioterapii jest wskazaniem do zastosowania preparatów II linii, jednak szansa na uzyskanie zadowalającej odpowiedzi jest niewielka. W tabeli poniżej podsumowano możliwe schematy chemioterapii stosowane w leczeniu indukcyjnym miejscowo zaawansowanego raka piersi.

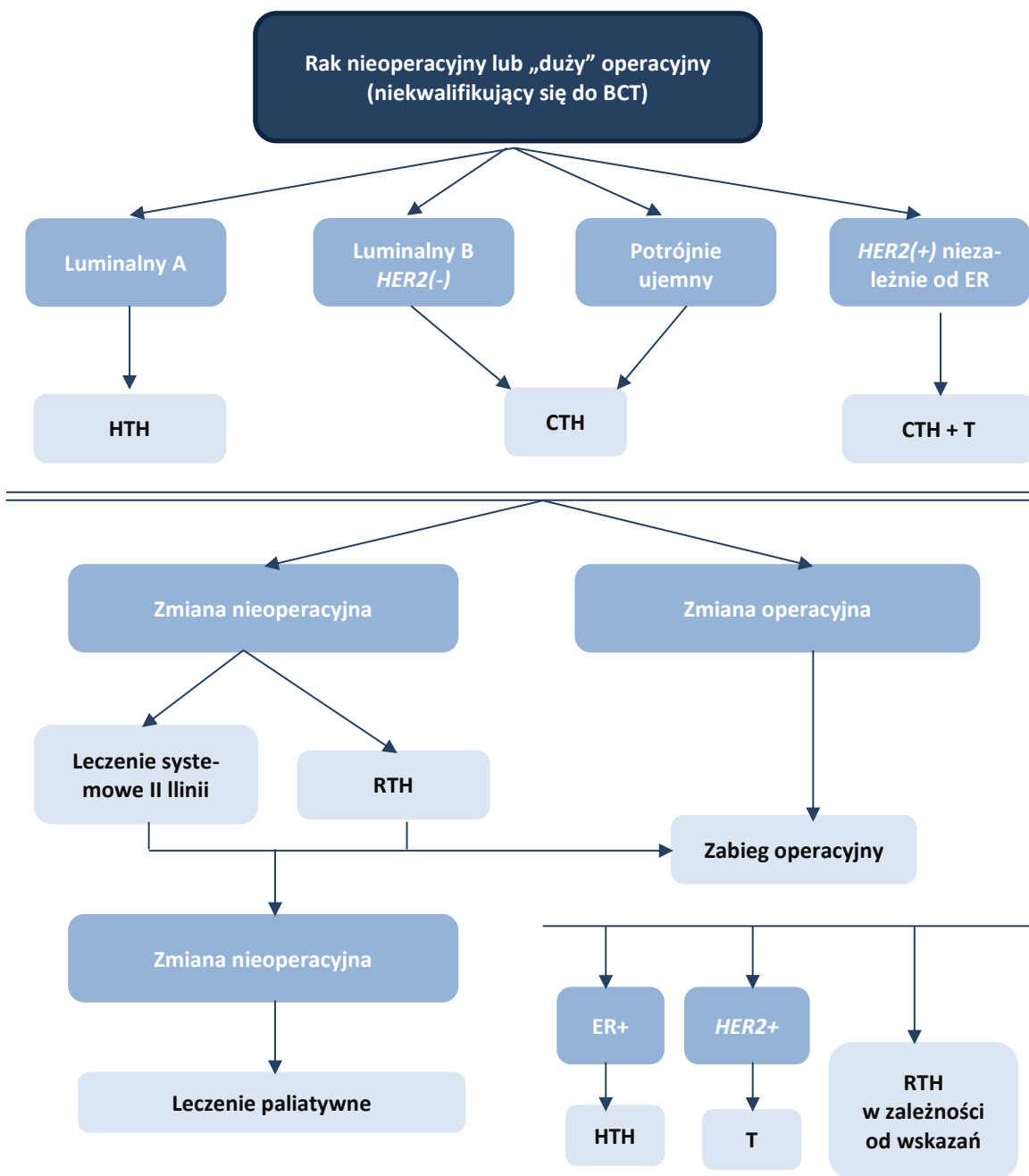
Tabela 21. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu raka piersi miejscowo zaawansowanego (PUO 2014).

Etap leczenia	Nazwa schematu	Schemat leczenia ¹	Dawkowanie	Częstość podawania
I linia	AC	dokсорubicyna cyklofosfamid	60 mg/m ² w 1. dniu 600 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
	FAC	fluorouracyl dokсорubicyna cyklofosfamid	500 mg/m ² w 1. dniu 50 mg/m ² w 1. Dniu 500 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
	FEC	fluorouracyl epirubicyna cyklofosfamid	500 mg/m ² w 1. dniu 75 mg/m ² w 1. dniu 500 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
	FEC 100	fluorouracyl epirubicyna cyklofosfamid	500 mg/m ² w 1. dniu 100 mg/m ² w 1. dniu 500 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
	A	dokсорubicyna	60 mg/m ² w 1. dniu × 4 co 21 dni, a następnie CMF × 4	co 21 dni
	AC	dokсорubicyna cyklofosfamid	60 mg/m ² w 1. dniu 600 mg/m ² w 1. dniu,	co 21 dni

Etap leczenia	Nazwa schematu	Schemat leczenia ¹	Dawkowanie	Częstość podawania
			a następnie paklitaksel 80 mg/m ² co tydzień przez 12 tygodni	
	AT	dokсорubicyna docetaksel	50 mg/m ² w 1. dniu 75 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
	T	dokсорubicyna cyklofosfamid	60 mg/m ² w 1. dniu 600 mg/m ² w 1. dniu, a następnie docetaksel 75-100 mg/m ² w 1. dniu × 4	co 21 dni
	TAC	docetaksel dokсорubicyna cyklofosfamid	75 mg/m ² w 1. dniu 50 mg/m ² w 1. dniu 500 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
II linia	TC	docetaksel cyklofosfamid	75 mg/m ² w 1. dniu 600 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
	FEC	fluorouracyl epirubicyna cyklofosfamid	500 mg/m ² w 1. dniu 100 mg/m ² w 1. dniu 500 mg/m ² w 1. dniu, a następnie docetaksel 100 mg/m ²	co 21 dni
	CMF	cyklofosfamid metotreksat fluorouracyl	100 mg/m ² w 1. – 14. dniu 40 mg/m ² w 1. i 8. dniu 600 mg/m ² w 1. i 8. dniu	co 7 dni
	DXL	docetaksel	75 mg/m ² w 1. dzień	co 21 dni

W przypadku stwierdzenia obecności ekspresji receptorów steroidowych w guzie przy braku oznaczenia cechy HER2+, uzupełniającym leczeniem z wyrobu jest hormonoterapia. Wskazania do dodatkowego zastosowania chemioterapii określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji pacjenta (PUO 2014). Schemat poniższej przedstawia strategię postępowania w przypadku miejscowo zaawansowanego raka piersi.

Wykres 1. Strategia leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi (PUO 2014).



HTH hormonoterapia;
 CTH chemioterapia;
 T trastuzumab;
 RTH radioterapia;
 BCT leczenie oszczędzające pierś.

Pacjentkom ze stwierdzoną ekspresją ER/PgR proponuje się hormonoterapię. Stwierdzenie u chorej cechy HER2 jest wskazaniem do zastosowania trastuzumabu przez 12 miesięcy (PUO 2014).

Leczenie stadium uogólnionego raka piersi jest terapią paliatywną mającą przede wszystkim na celu wydłużenie i poprawę jakości życia. U pacjentek ze stwierdzoną cechą ER/ PgR należy w pierwszej

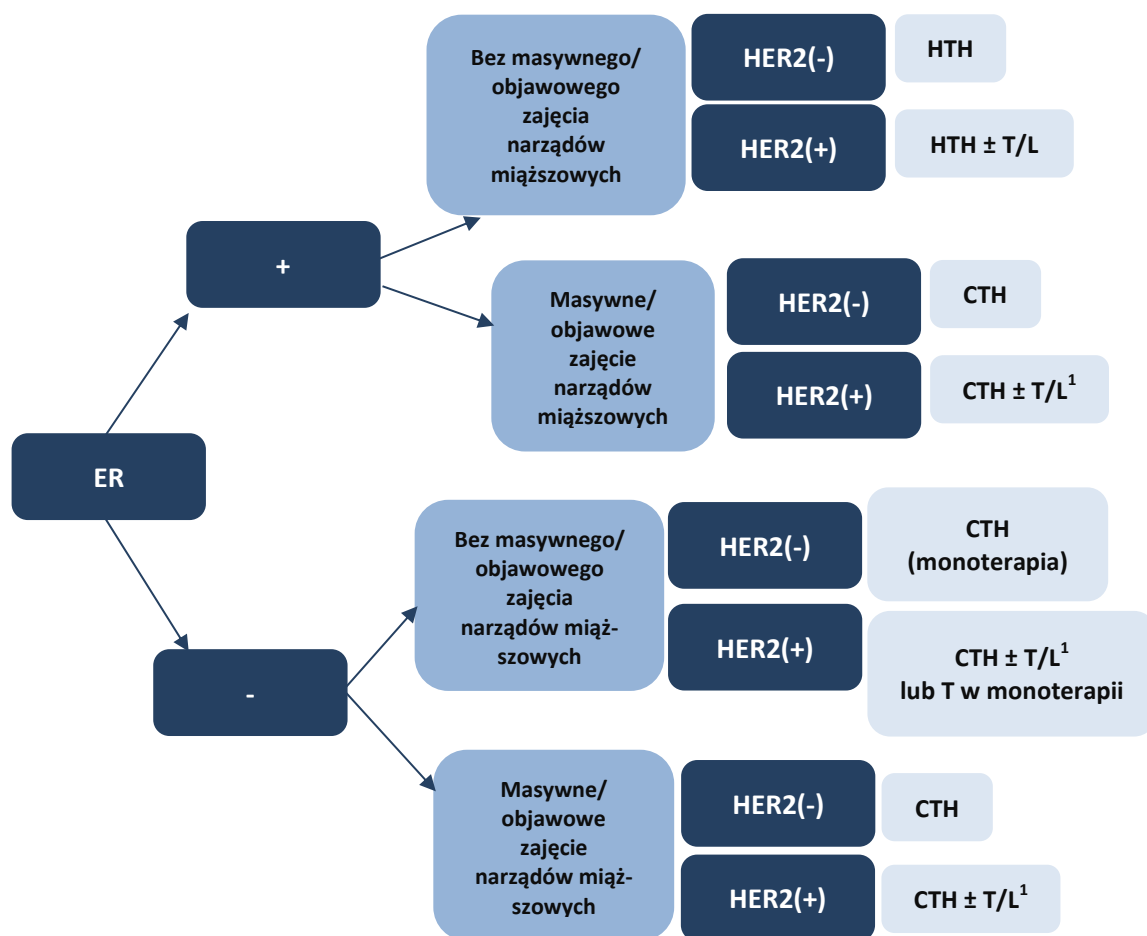
kolejności rozważyć leczenie hormonalne. Wskazaniem do stosowania chemioterapii są chorzy (*PUO 2014*):

- z szybką progresją choroby oraz znacznym zajęciem narządów mięszzowych lub obecnością objawów wymagających szybkiego wdrożenia leczenia (zwłaszcza *OUN* i *lymphangitis carcinomatosa*);
- brak ekspresji ER/PgR;
- brak odpowiedzi na wcześniejszą hormonoterapię.

Nie zaleca się stosowania równocześnie chemioterapii z terapią hormonalną. W przypadku stwierdzenia cechy HER2+ rekomenduje się skojarzenie chemioterapii (bez antracyklin) lub hormonoterapii (anastrozol/letrozol) z leczeniem anty-HER2. Terapię HTH i anty-HER2 prowadzi się do wystąpienia progresji lub toksyczności, a CTH w zależności od rodzaju preparatu oraz tolerancji leczenia, terapię można kontynuować do momentu osiągnięcia pożądanego efektu terapeutycznego, pojawienia się progresji i/lub toksyczności.

Schemat poniżej przedstawia pierwszorazowe leczenie systemowe zaawansowanego raka piersi.

Wykres 2. Schemat postępowania w leczeniu systemowym zaawansowanego raka piersi (PUO 2014).



¹ skojarzenie lapatynibu z chemioterapią dotyczy chorych, które wcześniej otrzymały trastuzumab w uzupełniającym leczeniu;
 L lapatynib;
 HTH hormonoterapia;
 CTH chemioterapia;
 T trastuzumab.

Chemioterapia

Schematy stosowane w ramach chemioterapii zaawansowanego raka piersi przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22. Schematy leczenia chemioterapeutycznego w postępowaniu z zaawansowanym rakiem piersi (PUO 2014).

Etap leczenia	Nazwa schematu	Schemat leczenia ¹	Dawkowanie	Częstość podawania
I linia	AC	doksorubicyna cyklofosfamid	60 mg/m ² w 1. dniu 600 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
	EC	epirubicyna cyklofosfamid	75 mg/m ² w 1. dniu 600 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni

Etap leczenia	Nazwa schematu	Schemat leczenia ¹	Dawkowanie	Częstość podawania
	FAC	fluorouracyl ⁴ doksorubicyna cyklofosfamid	500 mg/m ² w 1. dniu 50 mg/m ² w 1. dniu 500 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
	FEC	fluorouracyl epirubicyna cyklofosfamid	500 mg/m ² w 1. dniu 75-100 mg/m ² w 1. dniu 500 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
	CMF	cyklofosfamid ⁴ metotreksat fluorouracyl	100 mg/m ² w 1-14. dniu 40 mg/m ² w 1. i 8. dniu 600 mg/m ² w 1. i 8. dniu	co 28 dni
	AT	doksorubicyna docetaksel ²	50 mg/m ² w 1. dniu 75 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
	AP	doksorubicyna paklitaksel ³	50 mg/m ² w 1. dniu 220 mg/m ² w 2. dniu	co 21 dni
	DOX	doksorubicyna	20 (lub 60-75) mg/m ² w 1. dniu	co 7 (lub 21) dni
		pegylowana doksorubicyna liposomalna	50 (lub 60-75) mg/m ²	co 28 (lub 21) dni
NA	winorelbina doksorubicyna	25 mg/m ² w 1. i 8. dniu 50 mg/m ² w 1. dniu lub 25-30 mg/m ² w 1. i 8. dniu	co 21 dni	
II linia	NF	winorelbina fluorouracyl	25 mg/m ² w 1. i 6. dniu 500 mg/m ² w 1. i 8. dniu	co 21 dni
		fluorouracyl	750 mg/m ² w 1-5. dniu	
		kapecytabina ⁴	950 mg/m ² /2 × dziennie w 1-14. dniu	
	DC	docetaksel kapecytabina ⁴	75 mg/m ² w 1. dniu 950 mg/m ² /2 × dzień w 1-14. dniu	co 21 dni
	PG	paklitaksel gemcytabina	175 mg/m ² w 1. dniu 1250 mg/m ² w 1. i 8. dniu	co 21 dni
	KG	karboplatyna gemcytabina	AUC2 w 1. i 8. dniu 1000 mg/m ² w 1. i 8. dniu	co 21 dni
	PXL	paklitaksel	80 mg/m ²	co 7 dni
	DXL	docetaksel	60-100 mg/m ²	co 21 dni
	Kapecy- tabina	kapecytabina ⁴	2500 mg/m ² (2 × 1250 mg) w 1-14. dniu	co 21 dni
	VRB	winorelbina	25-30 mg/m ² lub 60-80 mg/m ² doustnie	co 21 dni lub dawkowanie ciągłe 1 × tydz.
Erybulina	erybulina	1,4 mg/m ² iv. w 1. i 8. dniu	co 21 dni	

Hormonoterapia

Dobór leku zależy przede wszystkim od stanu menopauzalnego pacjentki. U pacjentek przed menopauzą w ramach I linii leczenia zaleca się stosowanie tamoksyfenu z kastracją lub analogiem GnRH. U kobiet po menopauzie I linia leczenia to tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy.

W ramach II linii leczenia rekomenduje się wdrożenie terapii niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (anastrozol lub letrozol) / steroidowymi inhibitorami aromatazy (eksemestan), tamoksyfenem lub fulwestrantem. Kolejne linie terapii, w zależności od uprzednio zastosowanego preparatu, to eksemestan, fulwestrant, octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu. U chorych, u których doszło do progresji choroby w ciągu 12 miesięcy od ukończenia uzupełniającego leczenia tamoksyfenem zaleca się wdrożenie terapii inhibitorami aromatazy. Brak konkretnych rekomendacji dotyczących leczenia pacjentek po progresji po wcześniejszym leczeniu inhibitorami aromatazy, jednakże w powyższej sytuacji można rozważyć podanie tamoksifenu lub eksemestanu. Badania kliniczne wskazują, że skojarzenie terapii eksemestanem z ewerolimusem może wydłużyć czas przeżycia bez progresji u kobiet z nawrotem w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia niesteroidowym inhibitorem aromatazy oraz u pacjentek z progresją podczas HTH paliatywnej.

Terapia anty-HER2

Wśród preparatów zalecanych u chorych z cechą HER2+ wyróżnia się: trastuzumab, lapatynib, pertuzumab i trastuzumab emtanzynę. Trastuzumab może być kojarzony z CTH (z wyjątkiem antracyklin) oraz z HTH. Leczenie tym preparatem należy rozpocząć na wczesnym etapie uogólnienia raka piersi. Zastosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z CTH po wystąpieniu progresji wydłuża czas wolny od progresji. Lapatynib stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną wydłuża czas do progresji u chorych, u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu antracyklinami, taksoidami i trastuzumabem. Lapatynib może być również stosowany w ramach I linii leczenia u chorych z cechą HER2+ i EG/PgR (+) (schemat nierefundowany w Polsce). Skojarzenie lapatynibu z trastuzumabem po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem wydłuża przeżycie całkowite oraz czas wolny do progresji jednak nie jest to postępowanie refundowane w Polsce. Dodanie pertuzumabu do chemioterapii I linii uwzględniającej docetaksel i trastuzumab wydłuża czas przeżycia bez progresji. U chorych z progresją po leczeniu taksoidami i trastuzumabem wdrożenie terapii trastuzumabem emtanzyny wydłuża czas do progresji i całkowity czas przeżycia przy korzystnym profilu bezpieczeństwa (PUO 2014).

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 roku w Polsce obecnie obowiązuje jeden program lekowy dotyczący leczenia raka sutka z nadekspresją receptora HER2 w komórkach raka. W ramach niniejszego programu refundacją objęte są preparaty: trastuzumab, lapatynib, kapecytabina, pertuzumab i docetaksel (MZ 26/02/2018). Tabela poniżej stanowi podsumowanie refundowanych preparatów i kryteriów kwalifikacji do programu.

Tabela 23. Podsumowanie refundowanych schematów leczenia w ramach programu lekowego "Leczenie raka sutka (ICD-10 C50)" (MZ 26/02/2018).

Lek	Kryteria kwalifikacji [^]
Trastuzumab dożylnie	<p>Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi</p> <ul style="list-style-type: none"> nowotwór pierwotnie operacyjny (wyściowy stopień zaawansowania I - T1c N0, II – T0-2 N0-1 lub IIIA – T3 N1) zaawansowanie umożliwiające leczenie chirurgiczne po zastosowaniu wstępnej chemioterapii i uzyskaniu możliwości chirurgicznego leczenia o założeniu doszczętnym w stopniu IIIA czynniki ryzyka nawrotu raka wykazane na podstawie histologicznego badania materiału pooperacyjnego obejmujące: obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha pN+) lub największą średnicę guza >1,0 cm w przypadku nieobecności przerzutów w węzłach chłonnych pachowych
	<p>Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi</p> <ul style="list-style-type: none"> nowotwór pierwotnie klinicznie operacyjny: wyjściowa średnica guza > 10 mm lub cecha cN1 <u>lub</u> co najmniej cecha cT1c lub obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych nowotwór w stadium III, jeżeli możliwe leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego lub średnicy guza >20 mm w przypadku guza pierwotnie klinicznie operacyjnego kwalifikowanego wstępnie do leczenia przedoperacyjnego nawrót miejscowy lub regionalny wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem czynniki ryzyka nawrotu raka wykazane na podstawie histologicznego badania w przypadku kwalifikacji do leczenia adjuwantowego bez wstępnej przedoperacyjnej chemioterapii: obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych (pN+) lub największa średnica komponentu inwazyjnego guza > 10 mm w przypadku nieobecności przerzutów w węzłach pachowych
Trastuzumab podskórnie	<p>Leczenie przerzutowego raka piersi</p> <ul style="list-style-type: none"> udokumentowane niepowodzenie CTH z użyciem antracyklin lub z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin (dla trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z lekiem cytotoksycznym) udokumentowane niepowodzenie leczenia z użyciem co najmniej dwóch schematów CTH z użyciem antracyklin i taksanów (dla trastuzumabu w monoterapii) nieuzasadnione jest włączanie do leczenia trastuzumabem w ramach leczenia przerzutowego raka piersi świadczeniobiorców, u których zastosowano ten lek w leczeniu adjuwantowym raka piersi
Lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną	<p>Leczenie uogólnionego raka piersi</p> <ul style="list-style-type: none"> udokumentowana progresja po uprzednim leczeniu trastuzumabem
Trastuzumab podskórnie	<p>Leczenie przerzutowego raka piersi</p> <ul style="list-style-type: none"> udokumentowane niepowodzenie leczenia z wykorzystaniem chemioterapii z użyciem antracyklin lub w przypadku przeciwwskazań do antracyklin leków z innej grupy – dla trastuzumabu stosowanego z lekiem o działaniu cytotoksycznym lub co najmniej dwie linie chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów – dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii brak wcześniejszej chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi – wyłącznie dla trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazu nieuzasadnione jest włączenie do leczenia trastuzumabem jako jedynym lekiem anti-HER2, w ramach leczenia przerzutowego raka piersi świadczeniobiorców, u których zastosowano ten

Lek	Kryteria kwalifikacji [^]
	lek w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym raka piersi
Pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem	Leczenie zaawansowanego raka piersi
	<ul style="list-style-type: none"> • rak piersi uogólniony lub miejscowo zaawansowany lub nawrotowy, jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, RTH) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania • wykluczenie: stosowanie w przeszłości z powodu uogólnionego raka piersi chemioterapii lub terapii przeciw-HER2; • przebyte leczenie uzupełniające trastuzumabem, jeżeli okres od zakończenia terapii trastuzumabem do nawrotu raka piersi jest krótszy niż 12 miesięcy.

[^] w każdym przypadku kryteria kwalifikacji do leczenia obejmują histologiczne rozpoznanie raka piersi; stwierdzenie nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka lub amplifikacji genu.

Szczegóły programu lekowego aktualnie obowiązującego zostały przedstawione w rozdziale 3.1.

1.2.10. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii raka piersi

1.2.10.1. Wytyczne krajowe

Zalecenia Polskiej Unii Onkologii zaktualizowane w 2014 r. określają, że leczenie w stadium uogólnionym nowotworu piersi ma charakter paliatywny, a jego głównymi celami są wydłużenie i poprawa jakości życia. W przypadku rozpoznania raka HER2-dodatniego wskazane jest skojarzenie chemioterapii (schematy niezawierające antracyklin) lub hormonoterapii z leczeniem anty-HER2 (zgodnie z obowiązującymi aktualnie zasadami refundacji). Wśród preparatów anty-HER2 zalecanych przez PUO wyróżnia się trastuzumab, lapatynib, pertuzumab i trastuzumab emtanzyny.

Leczenie z udziałem **trastuzumabu** należy rozpocząć we wczesnym etapie uogólnienia raka piersi. **Wytyczne podkreślają, że w przypadku raków HER2-dodatnich konieczne jest stałe hamowanie szlaku sygnałowego HER2.** Po wystąpieniu progresji, stosowanie trastuzumabu z kolejną linią chemioterapii wydłuża czas do kolejnej progresji, przy czym podkreślają, że w Polsce leczenie trastuzumabem jest refundowane wyłącznie do wystąpienia progresji.

Pertuzumab wskazany jest w I linii leczenia w skojarzeniu z docetakselem i trastuzumabem, jako opcja wydłużająca OS i PFS, podkreślając, że należy sprawdzić aktualne zasady refundacyjne.

Wg ekspertów, po progresji po leczeniu antracyklinami, taksoidami i trastuzumabem możliwe jest zastosowanie **lapatynibu** w skojarzeniu z kapecytabiną ze względu na wydłużanie czasu wolnego od progresji w porównaniu do chemioterapii (kapecytabina), zaznaczając, że wpływ na przeżycie całkowite jest nieudowodniony. Autorzy polskich wytycznych wyróżniają również opcję skojarzenia lapatynibu z trastuzumabem po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia trastuzumabem, zaznaczając, że

takie postępowanie wydłuża PFS i OS w porównaniu do lapatynibu, jednak jest to terapia nie refundowana w warunkach polskich.

Wg wytycznych po wystąpieniu progresji po wcześniejszym leczeniu taksoidem i trastuzumabem wdrożenie terapii **trastuzumabem emtanzyny** wydłuża OS i PFS przy niższej toksyczności w porównaniu do lapatynibu z kapecytabiną (PUO 2014).

1.2.10.2. Wytyczne zagraniczne

Celem odnalezienia zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących zastosowania trastuzumabu emtanzyna (Kadcyla®) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi, przeprowadzono wyszukiwanie w zakresie portali oraz stron internetowych towarzystw naukowych, w wyniku którego zidentyfikowano poniższe dokumenty:

- *European School of Oncology* oraz *European Society For Medical Oncology (ESO 2016)*;
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO 2014)*;
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2017)*;
- *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO 2017)*.

Eksperti *European School of Oncology* oraz *European Society For Medical Oncology* w trzeciej edycji wytycznych wydanych w 2016 roku przedstawiają zalecenia dotyczące terapii miejscowo zaawansowanego oraz przerzutowego raka piersi zatwierdzone przez inne instytucje takie jak EUSOMA (*European Society of Breast Cancer Specialists*), ESTRO (*European Society of Radiation Oncology*), UICC (*Union for International Cancer Control*), SIS (*Senologic International Society*) oraz GLAM (*Federation Latino-Americana de Mastologia*). W wytycznych podano sposób klasyfikacji siły rekomendacji. W tabeli poniżej podano szczegółowe informacje.

Tabela 24. System klasyfikacji poziomu rekomendacji (ESO 2016).

Opis rekomendacji	Korzyść vs ryzyko i obciążenia	Metodologiczna jakość dowód potwierdzających	Efekt
1A/ silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów	Korzyści jasno przewyższają ryzyko i obciążenia lub na odwrót	Badania RCT bez istotnych ograniczeń lub niepodważalnych dowodów z badań obserwacyjnych	Silna rekomendacja, można stosować dla większości pacjentów w wielu okolicznościach bez zastrzeżeń
1B/ silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów	Korzyści jasno przewyższają ryzyko i obciążenia lub na odwrót	Badania RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójność wyników, wady metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo silny dowód z badań obserwacyjnych	Silna rekomendacja, można stosować u większości pacjentów w wielu okolicznościach bez zastrzeżeń

Opis rekomendacji	Korzyść vs ryzyko i obciążenia	Metodologiczna jakość dowód potwierdzających	Efekt
1C/ silna rekomendacja, niska jakość dowodów	Korzyści jasno przewyższają ryzyko i obciążenia lub na odwrót	Badania obserwacyjne lub serie przypadków	Silne rekomendacje, ale mogą ulec zmianie po uzyskaniu dowodów wyższej jakości
2A/ słaba rekomendacja, wysoka jakość dowodów	Korzyści ściśle równoważą ryzyko i obciążenia	Badania RCT bez istotnych ograniczeń lub niepodważalnych dowodów z badań obserwacyjnych	Słaba rekomendacja, najlepsze działanie może różnić się w zależności od okoliczności lub cech pacjenta
2B/ słaba rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów	Korzyści ściśle równoważą ryzyko i obciążenia	Badania RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójność wyników, wady metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo silny dowód z badań obserwacyjnych	Słaba rekomendacja, najlepsze działanie może różnić się w zależności od okoliczności lub cech pacjenta
2C/ słaba rekomendacja, niska jakość dowodów	Korzyści ściśle równoważą ryzyko i obciążenia	Badania obserwacyjne lub serie przypadków	Bardzo słaba rekomendacja, inne alternatywy mogą być równoznacznie zasadne

Poniższe rekomendacje uwzględniają zalecenia postępowania w zaawansowanym raku piersi, jednak zważywszy na temat niniejszego opracowania, szczegółowo przedstawiono głównie wytyczne dotyczące leczenia nieoperacyjnych, miejscowo zaawansowanych, HER2-dodatnich i przerzutowych raków piersi.

Leczenie nowotworów LABC (z ang. *Inoperable, Non-Metastatic, Locally Advanced Breast Cancer*).

Leczeniem wstępnym z wyboru powinna być terapia systemowa (nie chirurgia czy radioterapia). Wybór pomiędzy chemioterapią a terapią hormonalną powinien zależeć od cech guza, ekspresji biomarkerów i stanu pacjenta (*opinia eksperta*). Jeśli po leczeniu systemowym i ewentualnie radioterapii guz pozostaje nieoperacyjny nie zaleca się przeprowadzenia „paliatywnej” mastektomii. Rekomenduje się w większości przypadków postępowanie wielodyscyplinarne, uwzględniające terapię systemową, chirurgiczną i radioterapię (*rekomendacja 1A*) (ESO 2016). Postępowanie w zależności od statusu receptorowego podano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Postępowanie w zależności od statusu receptorowego guza (ESO 2016).

Status receptorowy	Postępowanie	Stopień rekomendacji
LABC potrójnie negatywny	Terapia oparta na związkach antracyklin i taksanów	1A
LABC HER2(+)	Równoległa terapia taksanami i anty-HER2 Chemioterapia oparta na związkach antracyklin, sekwencyjnie z terapią anty-HER2	1A
LABC HR(+)	Chemioterapia oparta na związkach antracyklin i taksanów lub terapia hormonalna	1A

HR z ang. *hormone receptor*.

Leczenie zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego

Zaleca się, aby I linię leczenia u wszystkich pacjentów z HER2-dodatnimi guzami stanowiła terapia anty-HER2, z wyjątkiem występowania przeciwwskazań do stosowania tych preparatów (*rekomen-dacja 1A*) (ESO 2016).

U ściśle wybranych pacjentów ER+/HER2+ MBC (przerzutowy rak piersi, z ang. *Metastatic Breast Cancer*), u których wybrano terapię hormonalną zamiast chemioterapii, HTH powinna być stosowana razem z anty-HER2 (zarówno trastuzumab lub lapatynib) (*rekomen-dacja 1A*). U pacjentów ER+/HER2+ MBC, dla których wybrano skojarzenie chemioterapii z anty-HER2, zasadnym wydaje się zastosowania terapii hormonalnej w połączeniu z anty-HER2 po zakończeniu chemioterapii (*rekomen-dacja 1C*) (ESO 2016).

U pacjentów z progresją na terapii anty-HER2 w skojarzeniu z chemo- lub hormonoterapią powinna być zaoferowana dodatkowa terapia anty-HER2 w następnej linii, gdyż korzystne jest blokowanie szlaku HER2. Optymalny czas trwania terapii anty-HER2 w MBC jest obecnie nieznany (*rekomen-dacja 1C*) (ESO 2016).

Nie zdefiniowano optymalnego czasu trwania terapii anty-HER2 u pacjentów, u których zaobserwano całkowitą remisję choroby. Zaprzeszanie terapii po kilku latach utrzymywania się remisji może być rozważone u niektórych osób, szczególnie wdrożenie ponownego leczenia jest możliwe w razie progresji choroby (*opinia eksperta*) (ESO 2016).

Pacjenci, którzy otrzymali jakąkolwiek (neo)adjuwantową terapię anty-HER2 nie powinni być wykluczani z badań klinicznych dla przerzutowego raka HER2. Ci pacjenci pozostają kandydatami do terapii anty-HER2 (*rekomen-dacja 1B*) (ESO 2016).

W pierwszej linii leczenia przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego uprzednio leczonego (w adjuwancie, z długością czasu bez progresji > 12 miesięcy) lub nielecznego zaleca się zastosowanie trastuzumabu i chemioterapii, ponieważ wykazano wyższość takiego postępowania nad skojarzeniem chemioterapii z lapatynibem (*rekomen-dacja 1A*). Standardem postępowania w I linii MBC u pacjentów wcześniej nieleczonych anty-HER2 jest skojarzenie chemioterapii z trastuzumabem i pertuzumabem, gdyż wykazuje wyższość nad chemioterapią i trastuzumabem w kontekście OS (*rekomen-dacja 1A*). Natomiast u pacjentów uprzednio przyjmujących terapię anty-HER2 (w leczeniu [neo]adjuwantowym) połączenie chemioterapii, trastuzumabu i pertuzumabu jest ważną opcją terapeutyczną (*rekomen-dacja 1A*). Obecnie nie ma danych by stosować podwójną blokadę HER2 i chemoterapię po wystąpieniu progresji (1A). Pacjenci wcześniej nieleczeni skojarzeniem trastuzumab, per-

tuzumab, chemioterapia mogą odnieść korzyść przy zastosowaniu tego schematu także w dalszych liniach leczenia (*opinia ekspertów*) (ESO 2016).

Po niepowodzeniu I linii leczenia trastuzumabem eksperci ESO-ESMO zalecają stosowanie T-DM1, ponieważ wykazuje się większą efektywnością kliniczną w porównaniu z innymi terapiami anti-HER2 stosowanymi w II linii leczenia (tj. lapatynib i kapecytabina) oraz w dalszych liniach (terapia z wyboru lekarza) (rekomendacja 1A) (ESO 2016).

Trastuzumab emtanzyny powinien być zalecany u pacjentów z progresją choroby po przynajmniej 1 linii leczenia trastuzumabem, ponieważ wpływa korzystnie na przeżycie chorych (rekomendacja 1A). Niemniej nie ma danych na temat stosowania T-DM1 po podwójnej blokadzie z trastuzumabem i pertuzumabem (ESO 2016).

W przypadku progresji na trastuzumabie skojarzenie lapatynibu z trastuzumabem może być zasadną opcją u niektórych pacjentów, jednak nie ma danych dotyczących stosowania takiego leczenia po T-DM1 lub pertuzumabie (*rekomendacja 1B*) (ESO 2016).

Wszyscy chorzy z HER2+ MBC, u których doszło do nawrotu po leczeniu adjuwantowym lub jakiegokolwiek linii choroby przerzutowej z zastosowaniem anti-HER2 powinni otrzymywać dalsze leczenie anti-HER2, z wyjątkiem występowania przeciwwskazań. Wybór leczenia anti-HER2 powinien zależeć od dostępności, wcześniejszego leczenia anti-HER2 oraz okresu bez nawrotu. Optymalna sekwencja leczenia anti-HER2 jest obecnie nieznana (*rekomendacja 1B*) (ESO 2016).

Oдноśnie skojarzenia chemioterapii z leczeniem anti-HER2 MBC: jeżeli pertuzumab nie jest podawany, pierwsza linia powinna obejmować trastuzumab z winorelbina lub taksanem, inne skojarzenia mogą być stosowane, ale nie są preferowane (*rekomendacja 1A*). W dalszych liniach trastuzumab może być kojarzony z przykładowymi chemioterapeutykami: winorelbina (jeżeli nie stosowana w 1 linii), taksany (jeżeli nie stosowane w 1 linii), kapecytabina, erybulina, liposomalne antracykliny, związki platyny, metronomiczna chemioterapia cyklofosfamidem i metotreksatem. Decyzja powinna być indywidualna, uwzględniając profil toksyczności, wcześniejsze leczenie, dostępność i preferencje pacjenta (*rekomendacja 2A*). Lekami stosowanymi w skojarzeniu z podwójną blokadą trastuzumabem i pertuzumabem są docetaksel lub paklitaksel, możliwe są również: winorelbina, nab-paklitaksel i kapecytabina (ESO 2016) (ESO 2016).

Podobnie eksperci **American Society of Clinical Oncology** wydali w 2014 roku wytyczne skupiające się na sformułowaniu rekomendacji dotyczących leczenia systemowego zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego w oparciu o dowody naukowe (ASCO 2014).

I linia leczenia

Wg członków komitetu ASCO jako pierwszą linię leczenia zaleca się wdrożenie terapii anty-HER2, za wyjątkiem wybranych pacjentów z dodatnimi receptorami ER i/lub PgR, u których można zastosować terapię hormonalną w monoterapii (typ: w oparciu o dowody naukowe; jakość: wysoka; siła: silne) (ASCO 2014).

W ramach pierwszej linii leczenia należy stosować skojarzenie terapii trastuzumabem, pertuzumabem i taksanem (docetaksel) (typ: w oparciu o dowody naukowe; jakość: wysoka; siła: silne) (ASCO 2014).

II linia anty-HER2

Jeżeli u pacjenta HER2+ z zaawansowanym rakiem piersi dochodzi do progresji w trakcie lub po pierwszej linii terapii anty-HER2, zalecana jest druga linia leczenia w oparciu o terapię anty-HER2 (typ: w oparciu o dowody naukowe; jakość: wysoka; siła: silne). W takim przypadku zalecane jest zastosowanie **trastuzumabu emtanzyny** (typ: w oparciu o dowody naukowe; jakość: wysoka; siła: silne). W uzasadnieniu wskazano, że wynika to z wyższej skuteczności trastuzumabu emtanzyny w leczeniu II linii HER2-dodatniego raka piersi w porównaniu z kapecytabiną i lapatynibem. Wg ekspertów ASCO, T-DM1 jest związany z większym wskaźnikiem przeżycia ogólnego, przy jednoczesnym korzystniejszym profilu toksyczności (ASCO 2014).

Jeżeli pacjent zakończył leczenie adjuwantowe oparte na trastuzumabie ≤ 12 miesięcy przed nawrotem, powinna być zalecona druga linia terapii anty-HER2 (typ: w oparciu o dowody naukowe; jakość: umiarkowana; siła: umiarkowana), jeżeli nawrót nastąpił > 12 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego, należy kontynuować terapię anty-HER2 pierwszej linii (typ: w oparciu o dowody naukowe; jakość: wysoka; siła: silne) (ASCO 2014).

Dalsze linie leczenia

Jeżeli u pacjenta HER2+ z zaawansowanym rakiem piersi dochodzi do progresji w trakcie lub po drugiej lub dalszych liniach terapii anty-HER2, zalecana jest trzecia lub dalsze linie leczenia w oparciu o terapię anty-HER2 (typ: w oparciu o dowody naukowe; jakość: umiarkowana; siła: umiarkowana). W takim przypadku:

- należy zastosować **trastuzumab emtanzyny**, jeżeli pacjent nie otrzymywał go wcześniej (typ: w oparciu o dowody naukowe; jakość: wysoka; siła: silne);

- można zaoferować pertuzumab (jeżeli nie był wcześniej stosowany) (typ: nieoficjalny konsensus; jakość: niewystarczająca; siła: słaba).

Natomiast jeżeli pacjent otrzymywał wcześniej pertuzumab i T-DM1 opcje obejmują: lapatynib z kapecytabiną, jak również inne skojarzenia chemioterapii z trastuzumabem, trastuzumabem i lapatynibem lub terapią hormonalną (gdy pacjent Pg+ i/lub ER+). Brak wystarczających dowodów by wskazać jeden preferowany schemat (typ: nieoficjalny konsensus; jakość: niewystarczająca; siła: słaba) (ASCO 2014).

Jeżeli pacjent otrzymuje leczenie anty-HER2 w skojarzeniu z chemioterapią, chemioterapia powinna być kontynuowana przez około 4-6 miesięcy (lub dłużej) i/lub do czasu maksymalnej odpowiedzi, w zależności od toksyczności i braku progresji. Po zaprzestaniu chemioterapii należy kontynuować leczenie anty-HER2, nie ma konieczności zmian schematu do wystąpienia progresji lub niekontrolowanych toksyczności (typ: w oparciu o dowody naukowe; jakość: umiarkowana; siła: umiarkowana) (ASCO 2014).

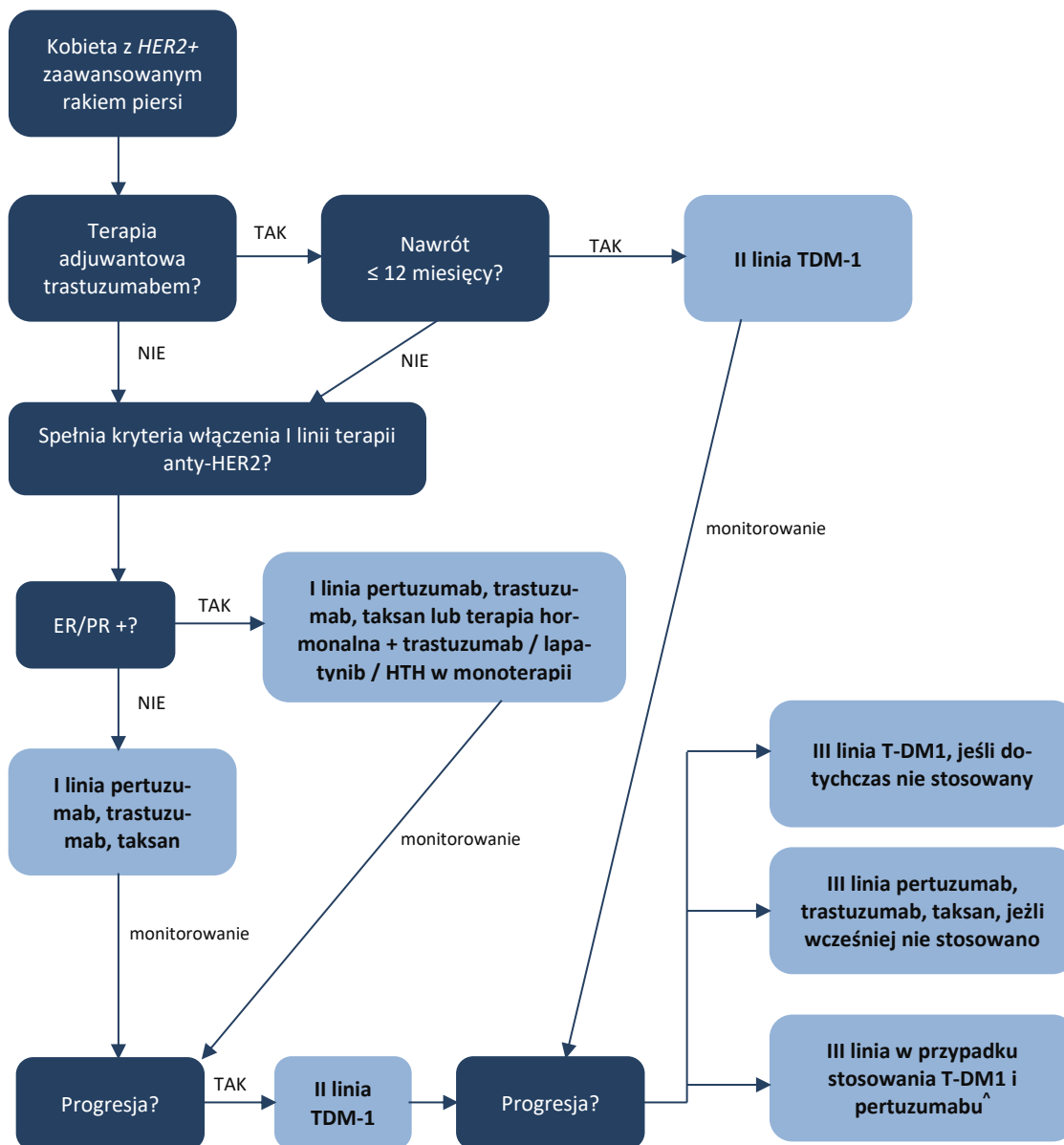
Jeżeli rak piersi wykazuje cechy HR+ i HER2+ można zalecić:

- terapię anty-HER2 z chemioterapią (typ: w oparciu o dowody naukowe; jakość: wysoka; siła: silne);
- terapię hormonalną z trastuzumabem lub lapatynibem (w wybranych przypadkach) (typ: w oparciu o dowody naukowe; jakość: wysoka; siła: umiarkowana);
- wyłącznie terapię hormonalną (typ: w oparciu o dowody naukowe; jakość: umiarkowana; siła: słabe) (ASCO 2014).

Natomiast w sytuacji, gdy leczenie rozpoczęto od skojarzenia anty-HER2 z chemioterapią, można dołączyć terapię hormonalną po zakończeniu chemioterapii i/lub gdy wystąpi progresja (typ: nieformalny konsensus; jakość: niewystarczająca; siła: słabe). W specjalnych przypadkach (nieznaczne obciążenie chorobą, obecność chorób towarzyszących stanowiących przeciwwskazania do anty-HER2, np. zastoinowa niewydolność serca) i/lub obecności długiego okresu wolnego od choroby, można rozważyć jako pierwszą linię wyłącznie terapię hormonalną (typ: nieoficjalny konsensus; jakość: umiarkowana; siła: słaba) (ASCO 2014).

Wykres poniżej stanowi podsumowanie rekomendacji ASCO.

Wykres 3. Leczenie zaawansowanego raka piersi HER2+ (ASCO 2014).



^ zaleca się stosowanie: lapatynib + kapecytabina, chemioterapia + trastuzumab, lapatynib + trastuzumab + HTH.

Eksperti **National Comprehensive Cancer Network** wydali w 2017 roku aktualizację zaleceń postępowania w leczeniu raka piersi. W publikacji odnaleziono między innymi rekomendacje dotyczące leczenia systemowego nawrotu lub stadium IV raka piersi HER2-dodatniego oraz leczenie HER2-dodatniego nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka piersi (NCCN 2017).

U pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi terapię rozpoczyna się od przedoperacyjnej terapii systemowej związkami opartymi na antracyklinach z lub bez taksanów. U chorych z HER2-dodatnim rakiem, przedoperacyjny schemat leczenia składa się z trastuzumabu i pertuzumabu. Po progresji choroby w trakcie przedoperacyjnego leczenia systemowego, powinno rozważyć się palia-

tywne naświetlanie piersi, a u chorych z HER2-dodatnim rakiem zaleca się stosowanie trastuzumabu (NCCN 2017).

Leczenie systemowe nawrotów lub IV stopnia raka piersi HER2+ wydłuża przeżycie pacjentów i podnosi jakość życia, nie prowadząc do całkowitego wyleczenia (NCCN 2017).

U chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem piersi HER2+ preferowanym leczeniem I linii są:

- pertuzumab + trastuzumab + docetaksel
- pertuzumab + trastuzumab + paklitaksel

Wśród innych schematów zalecanych w leczeniu HER2+ nawrotowego lub przerzutowego raka piersi wyróżnia się:

- ado-trastuzumab emtanzyna (T-DM1)
- trastuzumab + paklitaksel ± karboplatyna
- trastuzumab + docetaksel
- trastuzumab + winorelbina
- trastuzumab + kapecytabina

Pacjentom z nawrotowym lub przerzutowym rakiem piersi HER2+, uprzednio leczonym trastuzumabem, możliwe jest wdrożenie poniższych terapii:

- lapatynib + kapecytabina
- trastuzumab + kapecytabina
- trastuzumab + lapatynib (bez terapii cytotoksycznej)
- trastuzumab + inny preparat (u pacjentów uprzednio leczonych chemioterapią z trastuzumabem bez pertuzumabu, w przypadku choroby przerzutowej można rozważyć leczenie trastuzumabem z pertuzumabem z lub bez terapii cytotoksycznej jak winorelbina lub taksany)

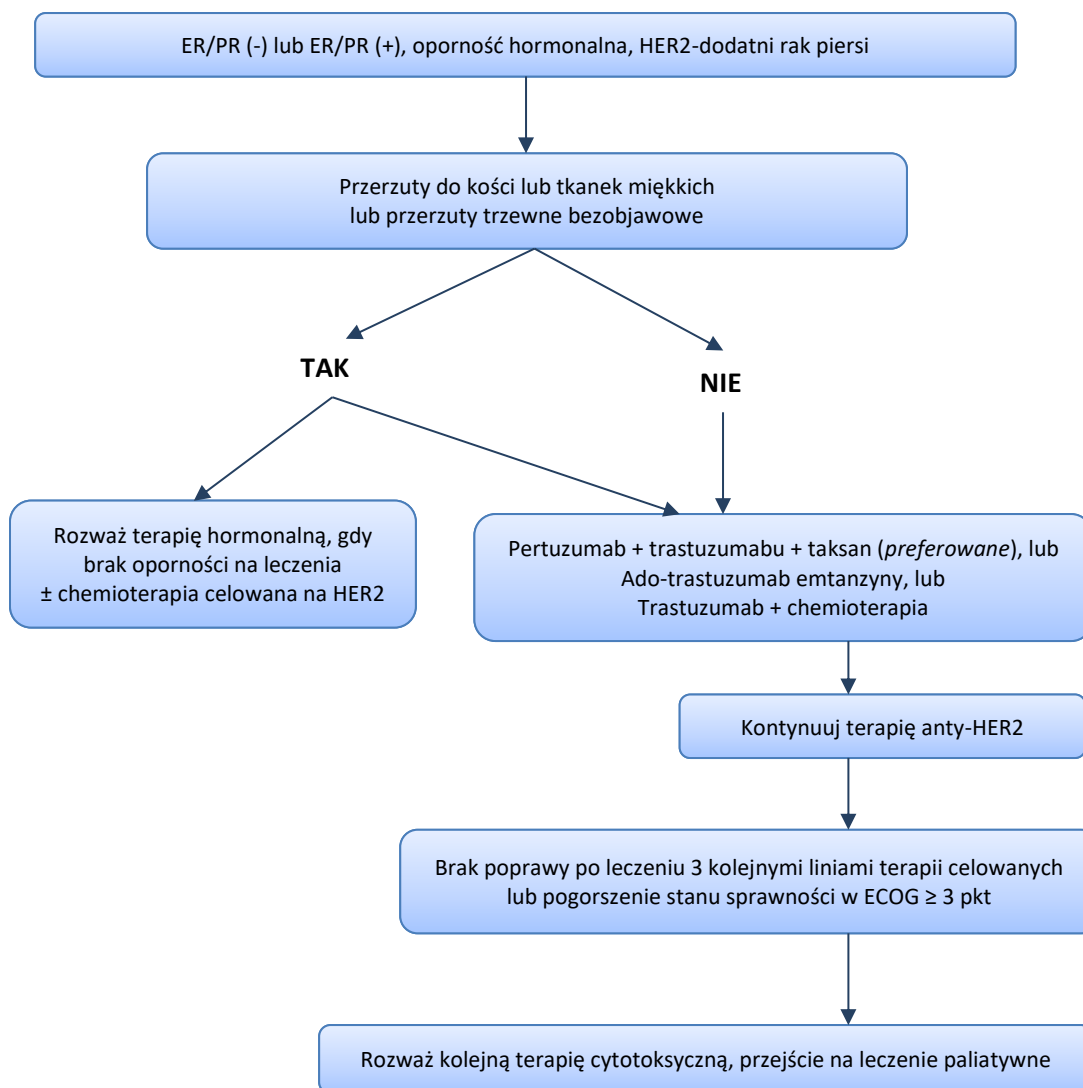
U pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim korzystne jest stosowanie terapii anty-HER2. Komitet NCCN rekomenduje stosowanie pertuzumabu z trastuzumabem w leczeniu skojarzonym z taksanem (szczególnie docetakselem) jako preferowana opcja terapeutyczna I linii leczenia. Bazując na danych literaturowych, panel NCCN zalicza również terapię **T-DM1** jako jedną z opcji I linii leczenia HER2-dodatniego raka piersi przerzutowego, jednakże pertuzumab, trastuzumab i taksany pozostają preferowanym wyborem I linii. T-DM1 powinien być rozważony w I linii, u pacjentów, u których preferowane leczenie nie może zostać wdrożone. W przypadku progresji choroby podczas I linii leczenia, eksperci NCCN rekomendują kontynuację leczenia anty-HER2. Zaleca się

również takie postępowanie w przypadku chorych, u których wcześniej stosowano trastuzumab w leczeniu adjuwantowym. U pacjentów po progresji choroby po I linii leczenia terapią zawierającą trastuzumab zaleca się rozpoczęcie terapii lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną. Eksperti NCCN podkreślają konieczność przeprowadzenia kolejnych badań klinicznych w celu zdefiniowania idealnej sekwencji schematu terapii anty-HER2 (NCCN 2017).

Eksperti NCCN zwracają uwagę, że u pacjentów, u których doszło do progresji choroby po leczeniu schematami zawierającymi trastuzumab (bez pertuzumabu) można rozważyć wdrożenie terapii trastuzumabem z pertuzumabem z lub bez preparatem cytotoksycznym (winorelbina lub taksan), jednak zdefiniowanie idealnej strategii postępowania wymaga dalszych badań (NCCN 2017).

Leczenie systemowe nawrotu choroby lub stadium IV raka piersi przedstawia schemat poniżej.

Wykres 4. Leczenie systemowe nawrotu choroby lub IV stadium raka piersi (NCCN 2017).



Niemiecki komitet zajmujący się onkologią ginekologiczną **Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie** wydał w 2017 roku rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów z pierwotnym i przerzutowym rakiem piersi. W celu zwiększenia precyzyjności rekomendacji dodano informacje o ich sile i wiarygodności badań na podstawie których je sformułowano. W celu oceny wiarygodności zaleceń użyto skal: LOE (z ang. *Oxford Levels of Evidence*), GR (z ang. *Oxford Grades of Recommendation*), oraz skali AGO. W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę narzędzi, których użyto w celu oceny jakości zaleceń.

Tabela 26. *Oxford Levels of Evidence (LOE) (AGO 2017).*

LOE	Terapia/prewencja, etiologia/szkoda	Prognoza
1a	Przegląd systematyczny (homogeny) randomizowanych badań kontrolnych	Przegląd systematyczny (homogeny) wstępnych populacji badań, postępowanie kliniczne potwierdzone w różnych populacjach
1b	Indywidualne randomizowane badania kontrolne (z wąskim przedziałem ufności)	Indywidualne wstępne populacje badania z $\geq 80\%$ obserwacji, postępowanie kliniczne potwierdzone w pojedynczej populacji
1c	Wszystkie lub żadne	Wszystkie lub żadne serie przypadków
2a	Przegląd systematyczny (homogeny) badań kohortowych	Przegląd systematyczny (homogeny) zarówno retrospektywnych badań kohortowych lub nieleczonych grup kontrolnych w randomizowanych badaniach kontrolnych
2b	Indywidualne badanie kohortowe (także randomizowane badania kontrolne niskiej jakości, np. obserwacja $< 80\%$)	Retrospektywne badanie kohortowe lub obserwacja nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej w randomizowanych badaniach kontrolnych; pochodzenie zaleceń postępowania klinicznego z próby podziałowej
2c	Badania „outcomes”, badania ekologiczne	Badania „outcomes”
3a	Przegląd systematyczny (homogeny) badań kliniczno-kontrolnych	
3b	Indywidualne badania kliniczno-kontrolne	
4	Serie przypadków (słaba jakość kohorty i badania kliniczno-kontrolne)	Serie przypadków (i słaba jakość prognostyczna badań kohortowych)
5	Opienie eksperta bez wydania ostatecznej oceny lub bazując na fizjologii, badania laboratoryjne lub „first principles”	Opienie eksperta bez ostatecznej oceny opierając się na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub „first principles”.

Tabela 27. *Oxford Grade of Recommendation (GR) (AGO 2017).*

GR	Stopień rekomendacji
A	Zgodne badania stopnia 1
B	Zgodne badania stopnia 2 lub 3 lub przewidywania z badań 1 stopnia
C	Badania 4 stopnia lub przewidywania z badań 2 lub 3 stopnia
D	Badania 5 stopnia lub niepokojąco niezgodne lub nieprzekonywujące badania każdego stopnia

Tabela 28. AGO Grades of Recommendation (AGO 2017).

AGO	Siła rekomendacji
++	Powyższe badanie lub terapeutyczna interwencja jest bardzo korzystna dla pacjentów, może być rekomendowana bez zastrzeżeń i powinna być stosowana
+	Powyższe badanie lub terapeutyczna interwencja ma ograniczone korzyści dla pacjentów i może być stosowana
+/-	Powyższe badanie lub terapeutyczna interwencja nie wykazała korzyści dla pacjentów i może być stosowana tylko w indywidualnych przypadkach. Zgodnie z obecną wiedzą ostateczna rekomendacja nie może zostać podana
-	Powyższe badanie lub terapeutyczna interwencja może być szkodliwa dla pacjentów i nie może być stosowana
--	Powyższe badanie lub terapeutyczna interwencja jest jednoznacznie szkodliwa dla pacjentów i powinna być unikana i zaprzestana w każdym przypadku

W leczeniu HER2-dodatniego, przerzutowego raka piersi **T-DM1** może być stosowane jako postępowanie w przypadku, gdy do nawrotu choroby doszło w przeciągu 6 miesięcy po leczeniu taksanem i trastuzumabem. Wg skali rekomendacji AGO, powyższe postępowanie ma ograniczoną korzyść dla pacjentów, ale może być stosowane. Jako I linia leczenia rekomenduje się stosowanie skojarzonej terapii docetakselem, trastuzumabem i pertuzumabem. W przypadku chorych z przerzutowym, HER2-dodatnim rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia I linii trastuzumabem, jako II linia leczenia rekomenduje się terapię preparatem **T-DM1**, który stanowi interwencję bardzo korzystną dla pacjenta i wg AGO może być stosowany bez zastrzeżeń. Wśród opcji terapeutycznych II linii HER2-dodatniego raka piersi leczonego wcześniej trastuzumabem, komitet AGO wyróżnia również schematy leczenia (AGO 2017):

- lapatynib + kapecytabina;
- trastuzumab + lapatynib (HR-negatywny rak piersi) – kontynuacja leczenia po progresji;
- taksan + trastuzumab + pertuzumab;
- II linia chemioterapii + trastuzumab + pertuzumab;
- dodatkowo, eksperci niemieckiego komitetu rekomendują stosowanie **T-DM1** w kolejnych liniach leczenia przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi (AGO 2017).

W kolejnych liniach leczenia, po niepowodzeniu terapii trastuzumabem, zaleca się stosowanie **T-DM1**. Eksprecy AGO oceniają interwencję jako bardzo korzystną dla pacjenta, która powinna być stosowana bez zastrzeżeń. Wśród innych schematów leczenia w kolejnych liniach wyróżniają zestawienie kapecytabiny z lapatynibem, winorelbiny z lapatynibem, trastuzumabu z lapatynibem, chemioterapii z trastuzumabem, trastuzumabu z pertuzumabem, a dla chorych z opornością na trastuzumab,

leczonych wcześniej taksanami, wyróżniają możliwość zastosowania winorelbiny z trastuzumabem i ewerolimusem (AGO 2017).

Tabela poniżej stanowi podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia I, II i kolejnych linii zaawansowanego raka piersi.

Tabela 29. Zalecane leczenie przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego w poszczególnych liniach leczenia (AGO 2017).

Zalecane leczenie	LOE	GR	AGO
I linia leczenia przerzutowego raka piersi HER2+			
Docetaksel + trastuzumab + pertuzumab	1b	A	++
Paklitaksel + trastuzumab + pertuzumab	2b	B	++
Nab-paklitaksel + trastuzumab + pertuzumab	3b	C	+
Winorelbina + trastuzumab + pertuzumab	3b	B	+
T-DM1 (nawrót w ciągu 6 miesięcy po wcześniejszym leczeniu taksanem i trastuzumabem)	2b	B	+
I linia chemioterapii [^] + trastuzumab	1b	B	+
Trastuzumab monoterapia	2b	B	+/-
Taksany + lapatynib	1b	B	+/-
Taksany + trastuzumab + ewerolimus	1b	B	-
Trastuzumab + inhibitory aromatazy (ER+)	2b	B	+/-
Lapatynib + inhibitory aromatazy (ER+)	2b	B	+/-
II linia leczenia przerzutowego raka piersi HER2+ po wcześniejszej terapii trastuzumabem			
T-DM1	1b	A	++
TBP: II linia chemioterapii + trastuzumab	2b	B	+
TBP: II linia chemioterapii + trastuzumab + pertuzumab	5	D	+/-
Każda inna chemioterapia II linii [®] + trastuzumab + pertuzumab:			
taksan + trastuzumab + pertuzumab	5	D	+
kapecytabina + trastuzumab + pertuzumab	1b	B	+/-
Kapecytabina + lapatynib	1b	B	+
Trastuzumab + lapatynib (HR-)	2b	B	+
Kolejne linie leczenia przerzutowego raka piersi HER2 + u chorych leczonych wcześniej trastuzumabem			
T-DM1	1b	A	++
Kapecytabina + lapatynib	1b	B	+

Zalecane leczenie	LOE	GR	AGO
Winorelbina + lapatynib	2b	B	+/-
Trastuzumab + lapatynib (HR-)	2b	B	+
TBP: Chemioterapia + trastuzumab	2b	B	+
Trastuzumab + pertuzumab	2b	B	+
Winorelbina + trastuzumab + ewerolimus (oporność na trastuzumab, wcześniejsze leczenie taksanem)	1b	B	+/-
Lapatynib przerzutowego raka piersi HER2+ w skojarzeniu z:			
Trastuzumabem u pacjentów HR negatywnych, po intensywnym wcześniejszym leczeniu	2b	B	+
Paklitaksel w I linii	1b	B	+/-
Kapecytabiną w > II linia	1b	B	+
Winorelbina	2b	B	+/-
Inhibitorami aromatazy w raku ER+	2b	B	+/-

^A taksany, winorelbina, paklitaksel/karboplatyna, kapecytabina/docetaksel;

[&] winorelbina, taksan/karboplatyna, kapecytamina/docetaksel;

TBP leczenie po progresji (z ang. *treatment beyond progression*).

1.2.10.3. Podsumowanie

W świetle odnalezionych zagranicznych, międzynarodowych i polskich zaleceń klinicznych leczenie HER2-dodatniego, zaawansowanego raka piersi należy stwierdzić, że zgodnie one zalecają **ciągłe blokowania szlaku sygnałowego HER2 w poszczególnych liniach leczenia**, co umożliwi uzyskanie najlepszych efektów terapeutycznych. Podobnie zgodnie wskazują one na zastosowanie po trastuzumabie **w pierwszej kolejności T-DM1**, zarówno w II linii leczenia anty-HER2 (zamiast lapatynibu z kapecytabiną) jak i w dalszych liniach terapii anty-HER2 (o ile wcześniej niestosowana), ze względu na wyższość tego schematu odnoście przeżycia całkowitego i bez progresji choroby oraz korzystny profil bezpieczeństwa. Nie określono jednoznacznej sekwencji leczenia anty-HER2, szczególnie **w dalszych liniach terapii**, wytyczne wskazują różne opcje w zależności od wcześniej stosowanych leków, dostępności terapii w danym kraju i preferencji, które obejmują różne skojarzenia terapii anty-HER2, chemioterapii i hormonoterapii, w tym lapatynib z kapecytabiną, możliwość kontynuacji leczenia trastuzumabem pomimo progresji, czy skojarzenie trastuzumabu z lapatynibem (*PUO 2014, ESO 2016, NCCN 2017, ASCO 2014, AGO 2017*).

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej odnoszące się do ocenianej interwencji (T-DM1) oraz zaleceń dotyczących kolejnych linii leczenia zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do terapii trastuzumabem emtanzyną.

Towarzystwo naukowe	T-DM1	Leczenie anti-HER2 w kolejnej linii anti-HER2
ESO 2016	T-DM1 jest zalecaną opcją po niepowodzeniu I linii trastuzumabu (wykazuje się większą efektywnością kliniczną w porównaniu z innymi terapiami anti-HER2 stosowanymi w II linii leczenia (tj. lapatynib i kapecytabina) oraz w dalszych liniach (terapia z wyboru lekarza)	nawrót po leczeniu adjuwantowym lub jakiegokolwiek linii choroby przerzutowej z zastosowaniem anti-HER2 wymaga zastosowania dalszego leczenia anti-HER2 (kontynuacja blokowania szlaku HER2) – wybór zależy od dostępności, wcześniejszego leczenia anti-HER2 oraz okresu bez nawrotu wytyczne wskazują na T-DM1 w II i dalszych liniach, jako alternatywę w II linii – lapatynib z kapecytabiną, a w dalszych – terapię z wyboru lekarza skojarzenie lapatynibu z trastuzumabem może być opcją u niektórych pacjentów
ASCO 2014	T-DM1 jest zalecany jako kolejna linia leczenia, gdy dochodzi do progresji w trakcie lub po pierwszej linii terapii anti-HER2 (skuteczniejszy i korzystniejszy profil toksyczności w porównaniu z lapatynibem i kapecytabiną) lub w dalszych liniach (gdy wcześniej niestosowany)	Progresja w trakcie lub po terapii anti-HER2 wymaga zastosowania kolejnej linii anti-HER2 (w przypadku nawrotu nastąpił > 12 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego, należy kontynuować terapię anti-HER2 pierwszej linii) Zalecana II linia anti-HER2 – T-DM1 Zalecana III i dalsze linie anti-HER2 – T-DM1 (jeżeli wcześniej nie stosowany); ewentualnie pertuzumab (jeżeli wcześniej niestosowany – konsensus ekspertów), w innych przypadkach lapatynib z kapecytabiną, jak również inne skojarzenia chemioterapii z trastuzumabem, trastuzumabem i lapatynibem lub terapią hormonalną – brak możliwości wskazania preferowanego schematu
NCCN 2017	T-DM1 został wyróżniony wśród zalecanych terapii w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka piersi HER2+. Eksperti NCCN zaliczają T-DM1 do możliwych terapii I linii, jednak podkreślają, że pertuzumab, trastuzumab i taksany pozostają preferowanym wyborem. T-DM1 powinno dotyczyć pacjentów, u których nie można zastosować preferowanych preparatów.	W przypadku progresji choroby podczas leczenia schematem I linii zawierającym trastuzumab panel rekomenduje kontynuację blokady HER2 . Eksperti wyróżniają możliwe schematy leczenia: trastuzumab z kapecytabiną, trastuzumab z lapatynibem. U pacjentów leczonych wcześniej trastuzumabem (bez pertuzumabu), u których doszło do progresji choroby możliwe jest zastosowanie trastuzumabu z pertuzumabem z lub bez leczeniem cytotoksycznym, jednak powyższa strategii wymaga dalszych badań.
AGO 2017	T-DM1 jest zalecany w I linii u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HER2+, u których wystąpił nawrót choroby w ciągu 6 miesięcy po wcześniejszym leczeniu taksanem i trastuzumabem w adjuwancie. Ponadto możliwe jest również zastosowanie leczenia T-DM1 w ramach II i kolejnych linii leczenia u chorych z przerzutowym rakiem HER2+, u których wcześniej stosowano trastuzumab	W kolejnych liniach leczenia przerzutowego raka piersi HER2+ u pacjentów leczonych wcześniej trastuzumabem zaleca się stosowanie T-DM1 (na pierwszym miejscu), a także kapecytabiny z lapatynibem, winorelbiny z lapatynibem, trastuzumabu z lapatynibem (w przypadku braku ekspresji receptorów steroidowych), chemioterapii z trastuzumabem (jako leczenie po progresji), trastuzumabu z pertuzumabem. W przypadku oporności pacjentów na trastuzumab, po wcześniejszym leczeniu taksanem, eksperci zalecają w kolejnych liniach leczenia nawrotowego lub przerzutowego raka piersi HER2+ wdrożenie terapii winorelbiny z trastuzumabem i ewerolimusem.

1.3. Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego *Kadcyla*®.

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi, produkt leczniczy *Kadcyla*® jest stosowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie, po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego (*ChPL Kadcyla 2017*).

1.4. Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

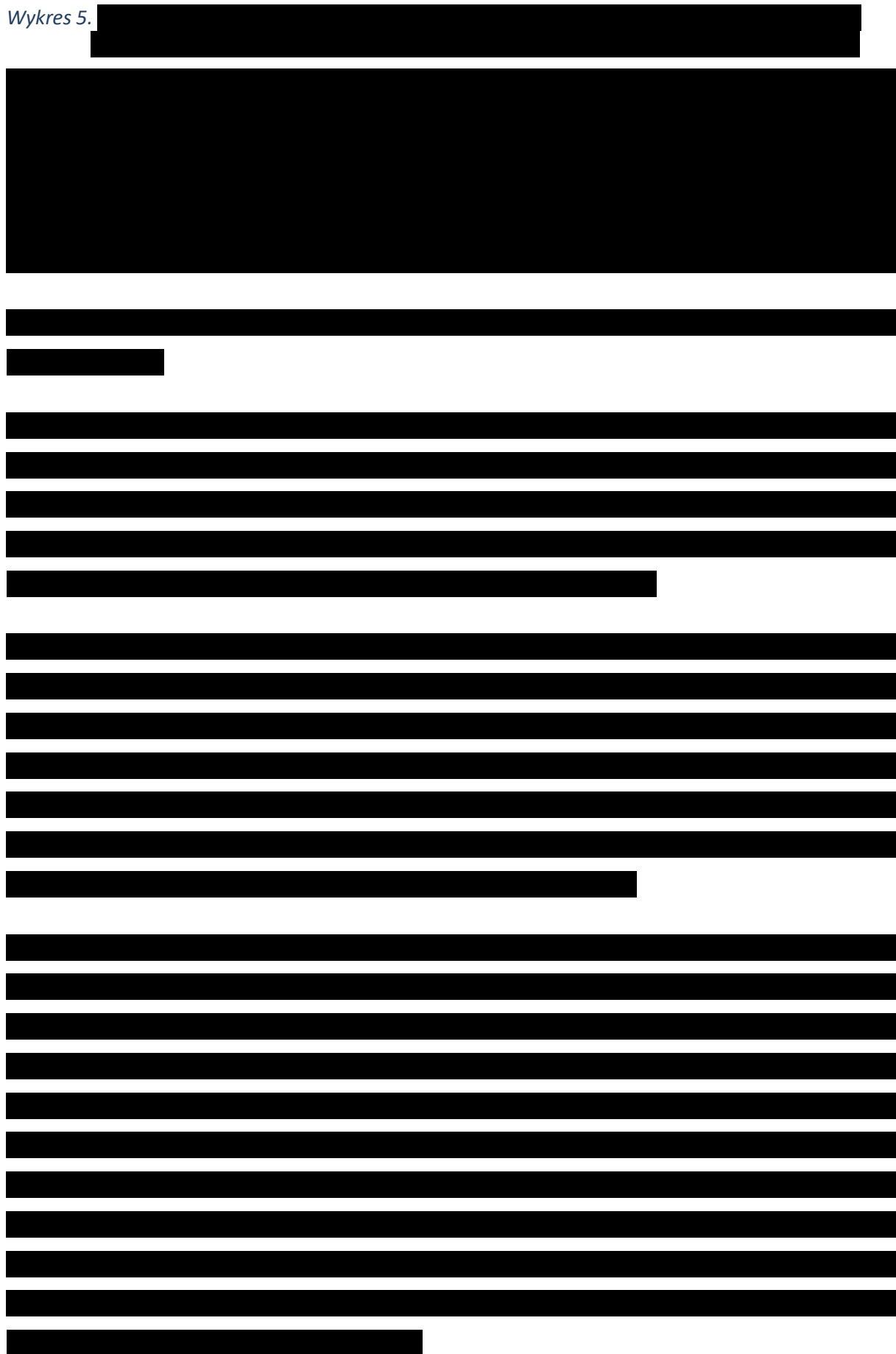
[Redacted text block]

Tabela 32. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Wykres 5.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5. Opis ocenianej interwencji – *Kadcyla*® (trastuzumab emtanzyna)

Trastuzumab emtanzyna jest koniugatem leku chemicznego i przeciwciała skierowanego przeciw HER2 – trastuzumabu, który jest humanizowanym przeciwciałem anty-HER2 IgG1, związanego kowalentnie z inhibitorem mikrotubul DM1 przez stabilny łącznik tioeterowy. Sprzężenie DM1 z trastuzumabem powoduje selektywne działanie leków cytotoksycznych przeciw komórkom nowotworowym wykazującym nadmierną ekspresję HER2, a tym samym zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie DM1 bezpośrednio w komórkach rakowych. Po połączeniu z HER2, trastuzumab emtanzyna ulega internalizacji za pośrednictwem receptora, a następnie degradacji lizosomalnej, powodując uwolnienie katabolitów zawierających DM1 (*ChPL Kadcyla 2017*).

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 27 lipca 2017 (*ChPL Kadcyla 2017*).

Tabela 34. Opis ocenianej interwencji – *Kadcyla* (trastuzumabu emtanzyny).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/13/885/001 EU/1/13/885/002
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 2013
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	27 lipca 2017 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne

<p>Kod ATC</p>	<p>L01XC14</p>
<p>Dostępne preparaty</p>	<p>Kadcyla 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Kadcyla 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.</p>
<p>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</p>	<p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Kadcyla, trastuzumab emtanzyna, jest koniugatem leku chemicznego i przeciwciała skierowanego przeciw HER2 – trastuzumabu, który jest humanizowanym przeciwciałem anti-HER2 IgG1, związanego kowalentnie z inhibitorem mikrotubul DM1 (pochodna majtanzyny) przez stabilny łącznik tioeterowy MCC (4-[N-maleimidometylo] cykloheksano-1-karboksylan). Emtanzyna jest kompleksem MCC-DM1. Średnio 3,5 cząsteczki DM1 jest sprzężonych z każdą cząsteczką trastuzumabu. Sprzężenie DM1 z trastuzumabem powoduje selektywne działanie leków cytotoksycznych przeciw komórkom nowotworowym wykazującym nadmierną ekspresję HER2, a tym samym zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie DM1 bezpośrednio w komórkach rakowych. Po połączeniu z HER2, trastuzumab emtanzyna ulega internalizacji za pośrednictwem receptora, a następnie degradacji lizosomalnej, powodując uwolnienie katabolitów zawierających DM1 (przede wszystkim lizynę- MCC-DM1).</p> <p>Mechanizm działania trastuzumabu emtanzyny wynika z aktywności trastuzumabu i DM1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab emtanzyna, tak jak trastuzumab, łączy się z domeną IV zewnątrzkomórkowej domeny (ECD) receptora, a także z receptorami Fcy i dopełniaczem C1q. Poza tym trastuzumab emtanzyna, tak jak trastuzumab, hamuje aktywność domeny ECD receptora HER2, hamując przekazywanie sygnału szlaku kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3-K) i pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC) w ludzkich komórkach raka piersi wykazujących nadmierną ekspresję HER2. • DM1, cytotoksyczny składnik trastuzumabu emtanzyny, łączy się z tubuliną. Hamując polimeryzację tubuliny zarówno DM1, jak i trastuzumab emtanzyna, powodują zatrzymanie komórek w fazie G2/M cyklu komórkowego, co ostatecznie prowadzi do śmierci komórek na drodze apoptozy. Wyniki badań przeprowadzonych w warunkach <i>in vitro</i> dotyczących wpływu cytotoksycznego wykazały, że DM1 jest 20–200 razy bardziej skuteczny niż taksany i alkaloidy barwnika. • łącznik MCC ogranicza ogólnoustrojowe uwalnianie DM1 i zwiększa jego stężenie w miejscu docelowym, co wykazano stwierdzając bardzo małe stężenie wolnego DM1 w osoczu.
<p>Wskazania</p>	<p>Produkt leczniczy Kadcyla, stosowany w monoterapii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie. Pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub • u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Pacjenci otrzymujący trastuzumab emtanzynę powinni mieć HER2-dodatniego raka - wynik 3 + w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek $\geq 2,0$ w badaniu hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH). Badania te należy wykonać za pomocą testów do diagnostyki <i>in vitro</i> (ang. In Vitro Diagnostic - IVD) z oznaczeniem CE. W przypadku niedostępności testu CE IVD badanie należy wykonać za pomocą innego zwalidowanego testu.</p> <p>W celu uniknięcia błędów medycznych ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiolki, w celu upewnienia się, że przygotowanym i podawanym produktem leczniczym jest Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), a nie produkt leczniczy Herceptin (trastuzumab).</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecaną dawką trastuzumabu emtanzyny jest 3,6 mg/kg masy ciała podawaną w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy). Pacjenci powinni być leczeni do czasu progresji nowotworu lub osiągnięcia nieakceptowalnej toksyczności. Dawkę początkową należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Pacjenci powinni być obserwowani w trakcie infuzji i przez co najmniej 90 minut po pierwszym wlewie, gdyż może wystąpić gorączka,</p>

dreszcze lub inne reakcje związane z infuzją. Należy ściśle monitorować miejsce wkłucia ze względu na możliwość podskórnego przenikania produktu leczniczego podczas podawania. Jeśli wcześniejszy wlew produktu był dobrze tolerowany, kolejne dawki trastuzumabu emtanzyny można podawać w 30-minutowych wlewach. Pacjenci powinni być obserwowani w trakcie infuzji i przez co najmniej 30 minut po jej zakończeniu. Szybkość wlewu trastuzumabu emtanzyny należy zmniejszyć lub przerwać go, jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z infuzją. W przypadku zagrażających życiu reakcji na wlew należy zakończyć terapię trastuzumabem emtanzyną. Leki stosowane w przypadku alergicznych/anafilaktycznych reakcji na wlew, a także sprzęt ratowniczy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia.

Opóźnienie lub pominięcie podania

W przypadku pominięcia podania planowanej dawki, należy ją podać tak szybko, jak to możliwe; nie należy czekać do następnego cyklu. Schemat podawania należy skorygować w celu utrzymania 3-tygodniowego odstępu pomiędzy dawkami. Następną dawkę należy podać zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania.

Modyfikacja dawki

Postępowanie w przypadku objawowych działań niepożądanych może wiązać się z okresowym przerwaniem terapii, zmniejszeniem dawki lub zakończeniem leczenia produktem leczniczym Kadcyla. Nie należy zwiększać dawki produktu leczniczego Kadcyla po jej redukcji.

Schemat redukcji dawki został podany w tabeli poniżej.

Schemat redukcji dawki (dawka początkowa wynosi 3,6 mg/kg)	Zredukowana dawka
Pierwsze zmniejszenie dawki	3 mg/kg
Drugie zmniejszenie dawki	2,4 mg/kg
Konieczne dalsze zmniejszenie dawki	Przerwać leczenie

Zasady modyfikacji dawki przy zwiększonej aktywności aminotransferaz (AspAT/AlAT) podano w tabeli poniżej.

Stopień 2. (> 2,5 do ≤ 5 × GGN)	Stopień 3. (> 5 do ≤ 20 × GGN)	Stopień 3. (> 20 × GGN)
Nie potrzeba modyfikowania dawki	Stosować trastuzumab emtanzynę, jeśli AspAT/AlAT zmniejszy się do stopnia ≤2. (>2,5 do <5 × GGN), a następnie zmniejszyć dawkę	Zakończyć leczenie trastuzumabem emtanzyną

Zalecenia modyfikacji dawki w przypadku hiperbilirubinemii

Stopień 2. (>1,5 do ≤3 × GGN)	Stopień 2. (>3 do ≤10 × GGN)	Stopień 2. (>10 × GGN)
Stosować trastuzumab emtanzynę, kiedy stężenie bilirubiny zmniejszy się do stopnia ≤1. (>GGN do 1,5 × GGN). Nie ma potrzeby modyfikować dawki	Stosować trastuzumab emtanzynę, jeśli stężenie bilirubiny zmniejszy się do stopnia ≤1. (>GGN do 1,5 × GGN), a następnie zredukować dawkę	Zakończyć leczenie trastuzumabem emtanzyną

Zasady modyfikowania dawki w przypadku trombocytopenii zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Stopień 3.	Stopień 4.
(poziom płytek 25 000 do < 50 000/mm ³)	(poziom płytek < 25 000/mm ³)
Stosować trastuzumab emtazynę, kiedy stężenie płytek krwi osiągnie stopień ≤1. (np. poziom płytek ≥ 75 000/mm ³). Nie ma potrzeby modyfikowania dawki.	Stosować trastuzumab emtazynę, kiedy stężenie płytek krwi osiągnie stopień ≤1. (np. poziom płytek ≥75 000/mm ³), a następnie zmniejszyć dawkę.

Zasady modyfikowania dawki u pacjentów z dysfunkcją komory serca.

LVEF < 40%	LVEF > 45%	LVEF 40% do ≤ 45% z jednoczesnym zmniejszeniem frakcji wyrzutowej o < 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej	LVEF 40% do ≤ 45% z jednoczesnym zmniejszeniem frakcji wyrzutowej o ≥ 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej	Objawowa CHF
Nie stosować trastuzumabu emtanzyny. LVEF ocenić ponownie w ciągu 3 tygodni. Jeśli w badanie kontrolnym LVEF wyniesie < 40% zakończyć leczenie trastuzumabem emtanzyną	Kontynuować terapię trastuzumabem emtanzyną	Kontynuować terapię trastuzumabem emtanzyną. LVEF ponownie ocenić w ciągu 3 tygodni	Nie stosować trastuzumabu emtanzyny. LVEF ocenić ponownie w ciągu 3 tygodni. Jeśli wartość LVEF jest nadal mniejsza o ≥ 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej, należy zakończyć terapię trastuzumabem emtanzyną	Zakończyć leczenie trastuzumabem emtanzyną

Neuropatia obwodowa

Terapię trastuzumabem emtanzyną należy czasowo przerwać u chorych, u których stwierdzono neuropatię obwodową w stopniu 3. lub 4., aż do momentu uzyskania stopnia ≤ 2. W przypadku wznowienia terapii można rozważyć redukcję dawki zgodnie z postępowaniem przedstawionym w schemacie redukcji dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Nie ma wystarczających danych, pozwalających na określenie bezpieczeństwa i skuteczności terapii u pacjentów w wieku ≥75 lat ze względu na ograniczoną liczbę danych w tej podgrupie chorych. Populacyjne dane farmakokinetyczne wskazują, że wiek nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę trastuzumabu emtanzyny.

Niewydolność nerek

Nie wymaga się dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Ze względu na brak wystarczających danych, nie można określić potencjalnej konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, dlatego należy dokładnie monitorować chorych z ciężką niewydolnością nerek.

Niewydolność wątroby

Przeciwwskazania

Nie wymaga się dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Trastuzumab emtanzyna nie był badany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Należy zachować ostrożność podczas terapii pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na znaną hepatotoksyczność zaobserwowaną w trakcie leczenia trastuzumabem emtanzyną.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż w tej populacji nie stwierdza się rozsialego raka piersi (MBC).

Sposób podawania

Trastuzumab emtanzyna powinien zostać rozpuszczony i rozcieńczony przez personel medyczny i podany w formie wlewu dożylnego. Nie wolno podawać leku w szybkim wstrzyknięciu lub w bolusie.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa i numer serii podawanego produktu powinny być czytelnie wpisane (lub określone) w dokumentacji pacjenta.

W celu uniknięcia błędów medycznych ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiołki, w celu upewnienia się, że przygotowanym i podawanym produktem leczniczym jest Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), a nie Herceptin (trastuzumab).

Toksyczność płucna

W badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ILD), w tym zapalenie płuc; niektóre z nich prowadziły do ostrej niewydolności oddechowej lub zakończyły się zgonem. Objawy obejmowały duszność, kaszel, zmęczenie i nacieki zapalne w płucach. Zaleca się zakończenie leczenia trastuzumabem emtanzyną u pacjentów, u których rozpoznano ILD lub zapalenie płuc. U pacjentów z dusznością spoczynkową związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami towarzyszącymi może występować zwiększone ryzyko powikłań płucnych.

Hepatotoksyczność

W przeprowadzonych badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny wystąpiła hepatotoksyczność, przede wszystkim pod postacią bezobjawowego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (stopień 1.– 4.). Zwiększenie aktywności aminotransferaz było najczęściej przemijające, osiągając największe nasilenie w 8 dobie po podaniu produktu leczniczego. Następnie obserwowano zmniejszenie toksyczności do stopnia 1. lub jej ustąpienie przed następnym cyklem. Stwierdzono również efekt kumulacyjny (odsetek pacjentów ze zwiększeniem AlAT/AspAT w stopniu 1.-2. zwiększał się wraz z kolejnymi cyklami). U pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz w większości przypadków w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki trastuzumabu emtanzyny następowała poprawa pod postacią zmniejszenia toksyczności do 1. stopnia nasilenia lub powrotu do wartości prawidłowych.

U pacjentów poddanych terapii trastuzumabem emtanzyną wystąpiły ciężkie zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych, w tym guzkowy przerost regeneracyjny (NRH) wątroby albo przypadki zgonów z powodu polekowego uszkodzenia wątroby. Wpływ na wystąpienie tych powikłań mogły mieć również choroby współistniejące i (lub) jednocześnie stosowane leki o znanym potencjale hepatotoksycznym.

Czynność wątroby należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia oraz przed podaniem kolejnych dawek. Pacjenci z wyjściowo zwiększoną aktywnością AlAT (np. związanych z przerzutami do wątroby) są predysponowani do rozwoju niewydolności wątroby i mają większe ryzyko wystąpienia toksyczności wątrobowej w stopniu 3.-5. lub zwiększenia poziomu wyników badań laboratoryjnych wątroby.

Przypadki guzowatego przerostu regeneracyjnego (NRH) wątroby rozpoznano pobierając biopsje wątroby u pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną. NRH jest rzadką chorobą wątroby charakteryzującą się rozległą, łagodną zmianą miąższu wątroby w małe guzki regeneracyjne; NRH może prowadzić

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

do nadciśnienia wrotnego bez marskości. NRH rozpoznaje się jedynie za pomocą badania histopatologicznego. Wystąpienie NRH należy wziąć pod uwagę u wszystkich chorych z klinicznymi objawami nadciśnienia wrotnego i (lub) obrazem podobnym do marskości wątroby widocznym w tomografii komputerowej (TK) wątroby, ale z prawidłową aktywnością aminotransferaz i bez innych cech marskości wątroby. W przypadku rozpoznania NRH należy przerwać terapię trastuzumabem emtanzyną.

Trastuzumabu emtanzyny nie badano u pacjentów z aktywnością aminotransferaz w surowicy $> 2,5 \times$ GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times$ GGN przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku aktywności aminotransferaz w surowicy $> 3 \times$ GGN oraz jednocześnie stężenia bilirubiny całkowitej $> 2 \times$ GGN należy zakończyć terapię trastuzumabem emtanzyną. Należy zachować ostrożność podczas terapii pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dysfunkcja lewej komory

U pacjentów poddanych terapii trastuzumabem emtanzyną istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia dysfunkcji lewej komory. U chorych leczonych trastuzumabem emtanzyną obserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) $< 40\%$, dlatego istnieje ryzyko wystąpienia objawowej zastoinowej niewydolności serca (CHF). Do czynników ryzyka powikłań kardiologicznych, w tym czynników poznanych w badaniach klinicznych z trastuzumabem stosowanym w ramach leczenia uzupełniającego, należą: starszy wiek (> 50 lat), wyjściowo mała wartość LVEF ($< 55\%$), mała wartość LVEF przed terapią lub po stosowaniu paklitakselu w leczeniu uzupełniającym, wcześniejsze lub jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych, wcześniejsza terapia antracyklinami oraz duże BMI (> 25 kg/m²).

Należy wykonywać standardowe badania oceniające czynność serca (echokardiogram lub wielobramkową angiografię radioizotopową, MUGA) przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach czasu (np. co 3 miesiące) w trakcie terapii. W większości badań klinicznych wyjściowa wartość LVEF pacjentów wynosiła $\geq 50\%$. Z udziału w badaniach wykluczono chorych z zastoinową niewydolnością serca, ciężkimi, wymagającymi leczenia zaburzeniami rytmu serca, zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie lub niestabilną dusznicą bolesną w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją lub z dusznością spoczynkową spowodowaną zaawansowaną chorobą nowotworową. W przypadku wystąpienia zaburzeń lewej komory serca należy odroczyć podanie kolejnej dawki lub zakończyć terapię.

Reakcje związane z wlewem

Nie badano wpływu terapii trastuzumabem emtanzyną u pacjentów, u których przerwano leczenie trastuzumabem z powodu wystąpienia reakcji związanej z wlewem (IRR); nie zaleca się terapii tym produktem leczniczym w tej grupie pacjentów. Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia reakcji związanych z wlewem, zwłaszcza podczas pierwszego podania.

Obserwowano reakcje związane z wlewem (w wyniku uwolnienia cytokin) charakteryzujące się wystąpieniem jednego lub więcej z podanych objawów: zaczerwienienie skóry, dreszcze, gorączka, duszność, niskie ciśnienie tętnicze, świszczący oddech, skurcz oskrzeli i tachykardia. Zazwyczaj nasilenie tych objawów nie było duże. U większości pacjentów objawy te ustępowały w ciągu kilku godzin lub jednego dnia po przerwaniu wlewu. Terapię trastuzumabem emtanzyną należy przerwać u pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja związana z wlewem, aż do ustąpienia objawów. Ponowne włączenie terapii należy rozważyć na podstawie klinicznej oceny stopnia nasilenia reakcji. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją zagrażających życiu.

Reakcje nadwrażliwości

Nie badano wpływu terapii trastuzumabem emtanzyną u pacjentów, u których przerwano leczenie trastuzumabem z powodu nadwrażliwości; nie zaleca się stosowania trastuzumabu emtanzyny u tych chorych.

Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia nadwrażliwości/reakcji alergicznych, których objawy mogą być takie same jak w przypadku reakcji związanej z wlewem. W badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny obserwowano ciężkie reakcje anafilaktyczne. Leki stosowane w przypadku takich reakcji, a także sprzęt ratowniczy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia. Jeśli wystąpi nadwrażliwość (z nasileniem reakcji podczas kolejnych wlewów), należy zakończyć leczenie trastuzumabem emtanzyną.

Krwotok

Zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych, w tym krwotoku w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i przewodu pokarmowego w związku z leczeniem trastuzumabem emtanzyną. Niektóre z tych zdarzeń krwawienia zakończyły się zgonem. W niektórych obserwowanych przypadkach u pacjentów występowała małopłytkowość lub otrzymywali oni również leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne; w innych przypadkach nie stwierdzono znanych dodatkowych czynników ryzyka. Należy zachować ostrożność stosując te leki i rozważyć dodatkowe monitorowanie, gdy ich jednoczesne użycie jest konieczne z przyczyn medycznych.

Małopłytkowość

Małopłytkowość, czyli zmniejszenie ilości płytek krwi, była częstym powikłaniem obserwowanym w trakcie terapii trastuzumabem emtanzyną i była najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia terapii. W badaniach klinicznych częstość występowania oraz nasilenie małopłytkowości były większe u pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi przed podaniem każdej dawki trastuzumabu emtanzyny. Pacjenci z małopłytkowością ($\leq 100\ 000/\text{mm}^3$) oraz pacjenci stosujący leczenie przeciwkrzepliwe (np. warfarynę, heparynę, heparyny drobno-cząsteczkowe) powinni być ściśle monitorowani podczas terapii trastuzumabem emtanzyną. Nie badano trastuzumabu emtanzyny u pacjentów z liczbą płytek krwi $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ przed rozpoczęciem terapii. W przypadku zwiększenia nasilenia małopłytkowości do stopnia 3. lub większego ($< 50\ 000/\text{mm}^3$) nie należy stosować trastuzumabu emtanzyny do momentu zmniejszenia nasilenia toksyczności do stopnia 1. ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$).

Neurotoksyczność

W badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny wystąpiły przypadki neuropatii obwodowej, głównie czuciowej, w 1. stopniu nasilenia toksyczności. Pacjentów z neuropatią obwodową w stopniu ≥ 3 . wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Stosowanie trastuzumabu emtanzyny u chorych z neuropatią obwodową w stopniu 3. lub 4. należy okresowo przerwać do uzyskania zmniejszenia nasilenia tego powikłania do stopnia ≤ 2 . Chorych należy regularnie monitorować w celu wykrycia objawów neurotoksyczności.

Zawartość sodu w substancjach pomocniczych

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Produkt leczniczy Kadcyla powinien być przepisywany przez lekarza i podawany pod nadzorem personelu medycznego, który ma doświadczenie w leczeniu chorych na nowotwory.

1.5.1. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

W dniu 1 grudnia 2017 r. AOTMiT wydał pozytywną opinię odnośnie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 100 mg; Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 160 mg), we wskazaniu rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), **w ramach rantunkowego dostępu do technologii lekowej (AOTMiT 15/2017).**

1.6. Rekomendacje agencji HTA

1.6.1. Rekomendacje AOTMIT

W dniu 28 listopada 2017 roku **Rada Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji** uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego *Kadcyla*® w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2-dodatni. Decyzję oparto na podstawie wyników badań klinicznych oceniających skuteczność kliniczną i praktyczną oraz bezpieczeństwo preparatu *Kadcyla* w populacji z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi. Podkreślono, że wyniki badania EMILIA wykazały statystycznie istotne różnice na korzyść trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) w porównaniu do kapecytabiny z lapatynibem w zakresie długości przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz odsetka pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR). Analiza jakości życia pacjentów wykazała dodatkowo dłuższy czas do wystąpienia pogorszenia objawów choroby wśród chorych otrzymujących T-DM1 w porównaniu do grupy komparatora. Podobnie wyższość *Kadcyla* we wpływie na OS i PFS w porównaniu do terapii z wyboru lekarza wykazano w badaniu TH3RESA czyli w dalszych liniach leczenia anty-HER2 w populacji po zastosowaniu zarówno trastuzumabu i lapatynibu (*AOTMIT 390/2017*). W dokumencie podkreślono, że produkt leczniczy *Kadcyla*® (trastuzumab emtanzyny) w dniu 15 listopada 2013 r. uzyskał pozwolenie Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. Ponadto, na etapie rejestracji leku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA uznał, że korzyści związane ze stosowaniem trastuzumabu emtanzyny przewyższają ryzyko i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE. Uznano, że terapia produktem leczniczym *Kadcyla*® wiąże się z istotną poprawą czasu przeżycia w porównaniu ze standardowym leczeniem. Dodatkowo, ogólny profil bezpieczeństwa leku uznano za dopuszczalny oraz korzystniejszy w porównaniu z innymi ówczesnie dostępnymi terapiami (*AOTMIT 390/2017*).

W dokumencie wskazano, że na podstawie wytycznych i opinii ekspertów za aktywne komparatory należy uznać lapatynib stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną, a także „chemioterapię – różnorodne schematy – zarówno monoterapię jak i schematy skojarzone dostosowane do sytuacji”. Podkreślono także brak optymalnej sekwencji w leczeniu anty-HER2, a także, że „decyzja o podjęciu leczenia powinna być zindywidualizowana i z wzięciem pod uwagę różnych profili toksyczności, wcześniejszej ekspozycji na lek, preferencji pacjenta, dostępności leczenia w danym kraju” (*AOTMIT 390/2017*).

Ostatecznie 1 grudnia 2017 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości, pozytywnie zaopiniowała **zasadność finansowania ze środków publicznych** leku *Kadcyla*® we wskazaniu do leczenia rozsiałego raka piersi HER2-dodatniego, przyta-

czając analogiczne argumenty przemawiające za skutecznością i bezpieczeństwem leku w wybranej grupie pacjentów, w uzasadnieniu podkreślono istotny statystycznie wpływ na OS i PFS w porównaniu z komparatorem, a także akceptowalny profil bezpieczeństwa w stosunku do korzyści, które może uzyskać pacjent przyjmując omawiany lek. Podkreślono, że podobnego zdania był Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA, który na etapie rejestracji, uznał, że korzyści ze stosowania produktu Kadcyla przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w Unii Europejskiej. Podobnie, wskazano alternatywne technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu, które zgodnie z opinią eksperta klinicznego obejmują zarówno monoterapię jak i schematy skojarzone chemioterapii (dostosowane do sytuacji klinicznej, objawów, dynamiki choroby) oraz leczenie objawowe, a także skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną (AOTMiT 15/2017).

1.6.2. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu *Kadcyla*® w leczeniu pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych:

- *Haute Autorité de Santé* (HAS) – 2014;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) – 2014;
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC) – 2017;
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) – 2014;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) – 2017;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) – 2014;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) – 2014;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) – 2017.

Dane dotyczące *Kadcyla*® odnaleziono na stronach wszystkich portalach agencji oceny technologii medycznych – wyniki wyszukiwania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla *Kadcyla* (trastuzumab emtanzyna).

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Francja	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	2014	+			lek jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego, lokalnie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi,

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja			
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
						którzy spełniają określone kryteria (szczegółowy opis zamieszczono poniżej)
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	2014	+			ekspertki agencji stwierdziły, iż istnieją znaczne korzyści z zastosowania T-DM1 u pacjentów chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego wcześniej leczonych trastuzumabem, taksanami oraz antracyklinami
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC 2017)</i>	2017	+			lek jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego, lokalnie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi, którzy spełniają określone kryteria (szczegółowy opis zamieszczono poniżej)
Walia	<i>All Wales Medicine: Strategy Group (AWMSG)</i>	2014	bd.	bd.	bd.	brak opublikowanej rekomendacji
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	2017	+			leczenie HER2-dodatnich, nieoperacyjnych, miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych raków piersi u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni trastuzumabem i taksanem (oddzielnie lub w skojarzeniu)
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	2014	+			lek jest rekomendowany w leczeniu pacjentów chorych na nieoperacyjnego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego, którzy spełniają określone kryteria (szczegółowy opis zamieszczono poniżej)
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	2014	+			lek jest stosowany w ramach <i>Efficient Funding of Chemotherapy</i> w leczeniu w szpitalach publicznych oraz prywatnych
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	2017	bd.	bd.	bd.	w trakcie oceny

Ekspertki francuskiej agencji **Haute Autorité de Santé** zalecają stosowanie produktu leczniczego **Kadcyla®** w monoterapii, w leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi, uprzednio leczonych trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie. Ponadto, pacjenci ci powinni otrzymywać wcześniej leczenie z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub choroby przerzutowej albo nawrót choroby powinien wystąpić u nich w trakcie leczenia lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego. Ekspertki

HAS oparł swoją opinię na poprawie w zakresie przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa trastuzumabu emtanzyny w porównaniu z terapią skojarzoną lapatynibem i kapecytabiną. Jednocześnie zauważono, że w przypadku chorych na HER2-dodatniego raka przerzutowego, u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu na bazie trastuzumabu i/lub pertuzumabu, dalsze możliwości leczenia są bardzo ograniczone i niewystarczająco skuteczne (szczególnie w wydłużeniu przeżycia). W sumarycznej ocenie korzyści terapeutycznej współczynnik korzyści zdrowotnych trastuzumabu emtanzyny do działań niepożądanych określono jako „wysoki” (*high*), czyli korzystny, a bezwzględną korzyść z ocenianego leczenia dla pacjentek – jako znaczącą (*actual benefit: substantial*). W przypadku trastuzumabu emtanzyny za znaczącą uznano również korzyść względną, tj. stopień poprawy w porównaniu z aktualną praktyką (*substantial improvement in actual benefit*) (HAS 2014).

Niemiecka agencja *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* przeprowadziła ocenę produktu leczniczego *Kadcyla*® w 2014 r. stwierdzając znaczne korzyści z jego zastosowania u pacjentów chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego wcześniej leczonych trastuzumabem, taksanami oraz antracyklinami, pomimo obserwowanej w trakcie terapii T-DM1 zwiększonej częstości występowania łagodnych działań niepożądanych (krwawienia). Korzyść z leczenia T-DM1 obejmowała: wydłużenie czasu życia, poprawę jakości życia (rozumianą jako wydłużenie czasu do jej pogorszenia) w podgrupie chorych rasy białej, niższy odsetek chorych z ciężkimi i poważnymi działaniami niepożądanymi lub przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zmniejszenie częstości występowania biegunki (w ≥ 3 . stopnia nasilenia) i zespołu ręka-stopa (w 3. stopniu nasilenia) w porównaniu z terapią lapatynibem i kapecytabiną (IQWiG 2014).

Odnaleziono także wytyczne *Scottish Medicines Consortium* opublikowane w 2017 roku, które zalecają stosowanie produktu leczniczego *Kadcyla*® w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy przebyli wcześniej terapię trastuzumabem lub taksanem (oddzielnie lub w skojarzeniu). Pacjenci powinni ponadto otrzymywać wcześniej terapię miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi lub rozwinąć nawrót choroby podczas lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej. Swoją opinię oparto na wynikach badań randomizowanych III fazy, które wykazały, że stosowanie trastuzumabu emtanzyny wiązało się ze znacząco korzystniejszym przeżyciem w porównaniu z komparatorami. Należy zwrócić uwagę, że produkt *Kadcyla*® był uprzednio oceniany przez agencję SMC w 2014 roku, a decyzją komitetu było wydanie negatywnej rekomendacji odnośnie tej interwencji. Swoją opinię poparto niewystarczająco uzasadnionym kosztem terapii w relacji do korzyści zdrowotnych wynikających z jej stosowania. W opinii ekspertów klinicznych powołanych przez

SMC terapia T-DM1 charakteryzuje się wysokim stopniem zaawansowania w porównaniu z ówczesnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi, wyrażonym poprzez poprawę skuteczności i zmniejszenie toksyczności (SMC 2014).

Ekspert **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health** zarekomendowali finansowanie trastuzumabu emtanzyny w leczeniu pacjentów chorych na nieoperacyjnego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego: z oceną w skali ECOG 0 lub 1; wcześniej leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią z powodu choroby przerzutowej lub w nawrocie choroby w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią, pod warunkiem osiągnięcia akceptowalnego poziomu efektywności kosztów terapii. Formułując swoje stanowisko eksperci zwrócili uwagę na istniejącą, niezaspokojoną potrzebę skuteczniejszych terapii, wydłużających przeżycie bez progresji i przeżycie całkowite. W opinii CADTH „poprawa przeżycia całkowitego u chorych, którzy wcześniej byli poddani terapii choroby przerzutowej, jest niezwykle i ważnym wynikiem”, ponadto profil bezpieczeństwa trastuzumabu emtanzyny uznano za akceptowalny w kontekście leczenia systemowego. Spełnione zostały również oczekiwania odnośnie poprawy jakości życia chorych (CADTH 2014).

W 2014 r. australijska agencja **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee** odroczyła (*deffered*) rekomendację refundacyjną dotyczącą produktu leczniczego Kadcyla. Opinię tą wydano w oparciu o konieczność uprzedniego oszacowania kosztów terapii trastuzumabem w leczeniu choroby przerzutowej, poprzedzającego oszacowania kosztów innych terapii anty-HER2, w tym trastuzumabu emtanzyny. Jednocześnie eksperci podkreślali wyższość (*superior*) trastuzumabu emtanzyny nad lapatynibem z kapecytabiną w zakresie efektywności klinicznej i bezpieczeństwa. Rozważając refundację wzięto pod uwagę również opinie klinicystów zrzeszonych w *Breast Cancer Network Australia and the Medical Oncology Group of Australia*. Jak podkreślono, z dużym entuzjazmem przyjęli oni informację możliwości zastosowania nowej terapii, która jest mniej toksyczna, nawet biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia u części pacjentów trombocytopenii, uznając ją za łatwą do leczenia. Obecnie lek ten jest już refundowany w ramach *Efficient Funding of Chemotherapy* w leczeniu w szpitalach publicznych oraz prywatnych (PBAC 2014).

Ekspert **National Institute for Clinical Excellence** wydali w 2017 roku rekomendację dotyczącą stosowania trastuzumabu emtanzyny w leczeniu HER2-dodatnich, zaawansowanych raków piersi po terapii trastuzumabem i taksanem. Komitet zaleca stosowanie wyżej wymienionej interwencji, zgodnie z jej wskazaniem rejestracyjnym, jako opcji terapeutycznej w leczeniu HER2-dodatnich, nieoperacyjnych, miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych raków piersi u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni trastuzumabem i taksanem (oddzielnie lub w skojarzeniu). Pacjenci powinni

otrzymywać wcześniejszą terapię miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi lub rozwinąć nawrót choroby podczas lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej. Opinię tą wydano w oparciu o dowody naukowe pochodzące z badań klinicznych, wskazujące na istotną korzyść w zakresie przeżycia wśród pacjentów stosujących T-DM1 w porównaniu z lapatynibym i kapecytabiną (NICE 2017).

Na stronach internetowych **All Wales Medicines Strategy Group** odnaleziono informację, że nie przeprowadzono oceny leku, ponieważ wykracza to poza zakres zadań agencji, w związku z oczekiwaną oceną NICE (AWMSG 2014).

Wg informacji umieszczonych na portalu agencji **Pharmacology and Therapeutical Advisory Committee** produkt leczniczy **Kadcyla®** jest poddawany ocenie w zakresie zasadności stosowania w leczeniu chorych z rozpoznanyim przerzutowym, HER2-dodatnim rakiem piersi po wcześniejszej terapii taksanem i trastuzumabem. Nie podano daty szacowanej publikacji rekomendacji (PTAC 2017).

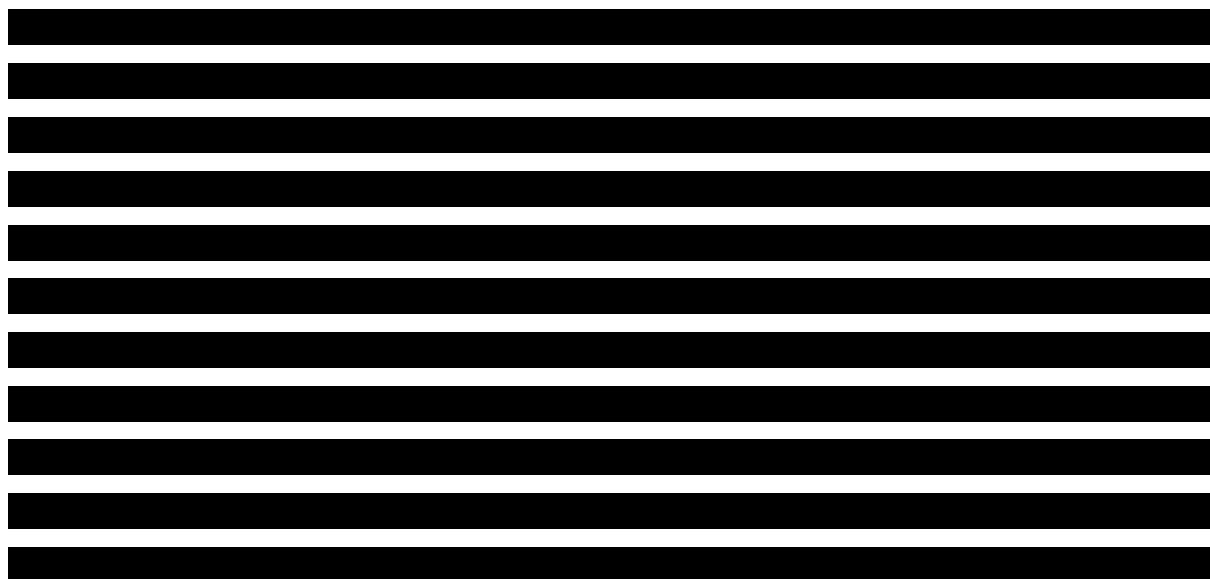
Data ostatniego wyszukiwania: 27 luty 2018 r.

1.7. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**.

Polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej zgodnie zalecają **kontynuację blokowania szlaku sygnałowego HER2 w poszczególnych liniach leczenia**, co umożliwi uzyskanie najlepszych efektów terapeutycznych. Podobnie zgodnie wskazują one na zastosowanie po trastuzumabie **w pierwszej kolejności T-DM1**, zarówno w II linii leczenia anty-HER2 (zamiast lapatynibu z kapecytabiną) jak i w dalszych liniach terapii anty-HER2 (o ile wcześniej niestosowana), ze względu na wyższość tego schematu odnośnie przeżycia całkowitego i bez progresji choroby oraz korzystny profil bezpieczeństwa. W wytycznych nie określono jednoznacznej sekwencji leczenia anty-HER2, szczególnie **w dalszych liniach terapii**, wytyczne wskazują różne opcje w zależności od wcześniej stosowanych leków, dostępności terapii w danym kraju i preferencji, które obejmują różne skojarzenia terapii anty-HER2, chemioterapii i hormonoterapii, w tym lapatynib z kapecytabiną, możliwość kontynuacji leczenia trastuzumabem pomimo progresji w skojarzeniu z inną chemioterapią, czy skojarzenie trastuzumabu z lapatynibem (PUO 2014, ESO 2016, NCCN 2017, ASCO 2014, AGO 2017).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

1.8. Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobej oraz jakości życia (*AOTMiT 2016*). **Tradycyjnie ocena terapii onkologicznych uwzględnia wskaźniki odpowiedzi długoterminowej, takie jak przeżycie całkowite (OS) oraz czas do progresji (PFS).** Wskaźnik odpowiedzi krótkoterminowej stanowi obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. *duration of response*). Ponadto w ocenie leków onkologicznych należy uwzględnić kwestie jakości życia oraz bezpieczeństwo terapii.

Europejska Agencja Leków (EMA) zaleca uwzględnienie, w ramach oceny leków przeciwnowotworowych, punktów końcowych, które zapewnią rzetelne i przekonujące parametry wskazujące na korzyść pacjenta określonej populacji ze stosowania danego leku. Ekspertki EMA zalecają uwzględnienie wśród punktów końcowych OS, PFS, ORR oraz DoR. W celu oceny stabilizacji choroby, wskaźniki monitoruje się np. co 3 lub 6 miesięcy. W szczególności w leczeniu paliatywnym należy zwrócić uwagę na ocenę jakości życia oraz wyniki oceniane przez pacjenta (PRO, z ang. *patient reported outcomes*) (*EMA 2017*).

Analogicznie agencja FDA, w ocenie leków stosowanych w chorobach onkologicznych, sugeruje analizowanie punktów końcowych oceniających poprawę przeżycia chorych. Punkty końcowe uwzględniane w badaniach dotyczących leczenia przeciwnowotworowego wyróżnione przez FDA obejmują ocenę przeżycia całkowitego (OS) oraz punktów dotyczących oceny nowotworu jak PFS (czas wolny od progresji), ORR (obiektywna odpowiedź na leczenie), CR (odpowiedź całkowita), TTP (czas do progresji). Ekspertki FDA określają parametr OS jako uniwersalny punkt końcowy umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Wykazują również korzyści ze stosowania PFS jako istotnego punktu końcowego ze względu na możliwość przeprowadzenia krótszej obserwacji pacjentów w porównaniu z parametrem OS. Ważnym elementem oceny skuteczności leków przeciwnowotworowych jest ocena parametru ORR, który również może zostać określony wcześniej niż przeżycie całkowite, a dodatkowo charakteryzuje działanie leku (*FDA 2007*).

Rak piersi w stadiach nieoperacyjnego zaawansowania jest nowotworem o postępującym przebiegu klinicznym, który skraca przeżycie chorych, jednocześnie pogarszając jego jakość. Leczenie zastosowane na tym etapie choroby ma charakter paliatywny, a jego celem jest wydłużenie i poprawa jakości życia (*PUO 2014*).

Z tego względu jako główne oceniane punkty końcowe należy przyjąć:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*);
- przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*).

Przeżycie wolne od progresji choroby jest definiowane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby ocenianej wg kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności co pojawi się pierwsze). Definicja przeżycia całkowitego odnosiła się do czasu od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (*Płuzański 2014*).

Dodatkowo, w ramach oceny skuteczności klinicznej należy ocenić punkty drugorzędowe, do których zaliczamy:

- obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Objective response rate*) – oceniana wg kryteriów RECIST;
- czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of response*);
- wyniki zorientowane na pacjenta (PROs, z ang. *Patient-Related Outcomes*), w tym jakość życia związana ze zdrowiem i ocena specyficznych objawów choroby, za pomocą odpowiednich i walidowanych skal.

W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, szczególnie specyficznych dla leku działań niepożądanych (np. krwawienia, hepatotoksyczność, dysfunkcja lewej komory), związanych z drogą podania leku i mających wpływ na tolerancję leczenia, mogących prowadzić do zakończenia leczenia oraz zgonów związanych z leczeniem.

W analizie ekonomicznej jako jednostkę wyników zdrowotnych należy zastosować lata życia skorygowane o jakość (QALYs, z ang. *Quality Adjusted Life Years*) – miarę efektu zdrowotnego rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (*AOTMiT 2016*).

1.9. Zakres analiz

Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*).

1.9.1. Analiza kliniczna

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem (w połączeniu lub oddzielnie), po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego, zgodnie z kryteriami programu lekowego.

Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* oraz w oparciu o wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania z randomizacją, próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 36. Schemat PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P, z ang. <i>population</i>)	<p>badania RCT: Dorośli pacjenci z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddani wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem (w połączeniu lub oddzielnie), po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego</p> <p>badania nie-RCT: w analizie skuteczności praktycznej (bazującej głównie na ba-</p>	<p>chorzy z rozpoznaniem podtypu raka piersi innego niż HER2-dodatni, raka piersi we wczesnym stadium (operacyjnego pierwotnie lub kwalifikowanego do wstępnego leczenia systemowego) lub z chorobą zaawansowaną dotychczas nieleczoną (z wyjątkiem pacjentek, u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upły-</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>daniach retrospektywnych) założono, że T-DM1 będzie stosowany zgodnie z warunkami rejestracji, a więc nie wykluczano publikacji, w których nie podano precyzyjnych informacji o dawkowaniu lub wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i taksanami, ponieważ warunki dopuszczenia leku Kadcyla do obrotu, zarówno w Unii Europejskiej jak i USA przewidują wyłączenie takie zastosowanie;</p> <p>w analizie badań klinicznych bez randomizacji dopuszczono niewielki (< 20%) udział chorych, którzy nie spełnili kryterium wcześniejszego leczenia taksanem</p>	<p>wem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego)</p>
Interwencja (I, z ang. <i>intervention</i>)	<p>badania RCT: trastuzumab emtanzyna (Kadcyla) stosowany w monoterapii w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) w dawce zarejestrowanej (3,6 mg/kg masy ciała)</p> <p>badania nie-RCT: w analizie skuteczności praktycznej (bazującej głównie na badaniach retrospektywnych) przyjęto, że T-DM1 będzie stosowany zgodnie z warunkami rejestracji, więc włączano próby, w których nie sprecyzowano informacji o schemacie dawkowania leku</p>	<p>skojarzenie T-DM1 z inną terapią</p>
Komparatory (C, z ang. <i>comparison</i>)	<p>badania RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lapatynib z kapecytabiną (refundowana technologia opcjonalna) • leczenie z wyboru lekarza po zastosowaniu lapatynibu (chemioterapia w monoterapii lub skojarzeniu – refundowana technologia opcjonalna; kontynuacja blokady HER2 – trastuzumab lub lapatynib stosowane pomimo progresji w skojarzeniu z chemioterapią/hormonoterapią lub ze sobą – optymalna technologia opcjonalna rekomendowana przez wytyczne) <p>badania nie-RCT: nie wymagano obecności grupy kontrolnej</p>	<p>nie sprecyzowano</p>
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. <i>outcome</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>); • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>); • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>); • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. <i>duration of response</i>); • wyniki zorientowane na pacjenta (PROs, z ang. <i>Patient-Related Outcomes</i>); • bezpieczeństwo. 	<p>nie sprecyzowano</p>
Rodzaj badań (S, z ang. <i>study</i>)	<p>badania kliniczne z randomizacją opublikowane w wersji pełnotekstowej, doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki do włączonych porównawczych badań RCT</p> <p>badania eksperymentalne bez randomizacji oraz badania dotyczące efektywności praktycznej (bez względu na obecność grupy kontrolnej, opublikowane w wersji pełnotekstowej) – przyjęto, że w analizie zostaną uwzględnione próby opisujące ≥ 30 chorych</p>	<p>badania wtórne, opisy przypadków, badania oparte na modelowaniu, badania ekonomiczne, próby prowadzone na zwierzętach i badania <i>in vitro</i> oraz badania, które nie zostały dotychczas opublikowane w artykule pełnotekstowym; ponadto badania I fazy, próby w których oceniano wyłącznie parametry farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne, bądź analizy eksploracyjne w subpopulacjach wyróżnionych ze względu na te parametry lub biomarkery</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		niestosowane w rutynowej praktyce klinicznej, a także badania ukierunkowane na ocenę terapii w populacji znacznie odbiegających charakterystyką od polskiej: w populacjach azjatyckich lub afrykańskich

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

1.9.2. Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Kadcyla® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). Zaleca się rozważanie zyskanych lata życia (LYG) jako dodatkowej miary efektu. W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zaawansowanego raka piersi ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 2016).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Kadcyla® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania trastuzumabu emtanzyny we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka piersi oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

1.9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

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

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia HER2-dodatniego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi w Polsce, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

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

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

2. Piśmiennictwo

- AGO 2017** Guidelines of the AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. 2017
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/april-2017/>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2018
- AOTMiT 15/2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia nr 15/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji a 100 mg; Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji a 160 mg, we wskazaniu rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10:C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, z ang. Health Technology Assessment), wersja 3.0 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostęp on line pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.11.2017 r.
- AOTMiT 390/2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 390/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyla (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9)
- ASCO 2014** American Society of Clinical Oncology. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal Of clinical Oncology Volume 31, number 19, July 1 2014.
Data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.
- AWMSG 2014** All Wales Medicines Strategy Group. Trastuzumab Emtansine.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1390>
Data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r..
- Barron 2009** Barron JJ, Cziraky MJ, Weisman T, Hicks DG. HER2 testing and subsequent trastuzumab treatment for breast cancer in a managed care environment. Oncologist. 2009 Aug;14(8):760-8.
- BCIRG 006** Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC/T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC/TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. In San Antonio Breast Cancer Symposium 2009
- Berkowitz 2000** Berkowitz N, Gupta S, Sillberman G. Estimates of the Lifetime Direct Costs of Treatment for Metastatic Breast Cancer. Value in Health Volume 3 Number 1 2000
- BIA Kadcyla 2018** Kaczor M, Pawlik D, Serafin B, Wójcik R. Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. Analiza wpływu na budżet. Kraków, 2018 r. Praca niepublikowana. Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna).

- Bilous 2012** Bilous M, Morey AL, Armes JE, Bell R, Button PH, Cummings MC, Fox SB, Francis GD, Waite B, McCue G, Raymond WA, Robbins PD, Farshid G. Assessing HER2 amplification in breast cancer: findings from the Australian In Situ Hybridization Program. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Jul;134(2):617-24.
- Blumen 2016** BLumen H, Fitch K, Polkus V. Comparison of Treatment Costs for Breast Cancer, by Tumor Stage and Type of Service. *Am Health Drug Benefits* 2016;9(1): 23-32
- CADTH 2014** Pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR Expert Review Committee final recommendation. Final recommendation for Trastuzumab Emtansine (Kadcyla) for Metastatic Breast Cancer pERC Meeting: October 17, 2013; pERC Reconsideration Meeting: December 19, 2013.
Data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.
- ChPL Herceptin 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin z dnia 13 grudnia 2017 roku. 30/10/2017 Herceptin -EMA/H/C/000278 -IB/0136
- ChPL Kadcyla 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego. 13/07/2017 Kadcyla -EMA/H/C/002389 -II/0033 z dnia 27 lipca 2017 r.
Data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.
- ChPL Tyverb 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tyverb 20/07/2017 Tyverb EMA/H/C/000795-II/0048G z dnia 19.10.2017
Data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.
- ChPL Xeloda 2016** Charakterystyka produktu leczniczego Xeloda 23/06/2016 Xeloda -EMA/H/C/000316 -II/0070 z dnia 26.07.2016
Data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.
- Cianfrocca 2004** Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. *The oncologist* 2004; 9; 606-616
- Costa 2010** Costa RB, Kurra G, Greenberg L, Geyer CE. Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer. *Ann Oncol.* 2010 Nov;21(11):2153-60.
- Dębski 2011** Dębski R. Najnowsze doniesienia na temat bezpieczeństwa terapii hormonalnej dla gruczolę piersiowego. *Przegląd Menopauzalny.* 2011;5:351-356.
- Dixon 2012** Dixon. W: Garden OJ, Bradburry AW, Forsythe JLR, et al. Seria Davidson. Chirurgia. Wydanie 2. Edra Urban & Partner.
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017 EMA/CHMP/205/95 Rev.5
- ESO 2016** Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO international guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *The Breast* 31 (2017) 244-259.
Data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.
- FDA 2007** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007
- Ghoncheh 2016** Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev*, 17, Cancer Control in Western Asia Special Issue, 43-46.
- Gierczyński 2015** Gierczyński J., Lech-Marańda E., Gałzka-Sobotka M., Gryglewicz J., Didkowska J., Wojciechowska U., Warzocha K. Systemic challenges facing the hematological oncology in the context of an aging population in Poland. *Hematologia* 2015; 6, 3: 293–300
Dostępne online:

<https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/Hem.2015.0040/31528>

- GLOBOCAN 2012** Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
Dostęp on-line: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
data ostatniego dostępu: 05.11.2017
- Hammod 2015** Hammond ME, Hicks DG. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing Clinical Practice Guideline Upcoming Modifications: Proof That Clinical Practice Guidelines Are Living Documents. Arch Pathol Lab Med. 2015;139(8):970-1.
- HAS 2014** Haute Autorite de Sante. Transparency Committee Opinion 19 March 2014. Kadcyla. Data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.
- Hess 2015** Hess KR, Esteva FJ. Effect of HER2 status on distant recurrence in early stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013 Jan;137(2):449-55.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- IARC 2012** International Agency for Research on Cancer. World Health Organization.
Dostęp on-line pod adresem:
<http://www.iarc.fr/>
Data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.
- ICD-10** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10. Rewizja 10. Tom I. Wydanie 2008.
- IQWiG 2014** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab Emtansi – Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V. Dossierbewertung A14-01 Version 1.0, 28.03.2014.
Data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.
- IZWOZ 2014** Smaga A, Mikułowska M, Komorowska A i wsp. Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja. Warszawa, październik 2014. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia.
- Kamińska 2015** Kamińska M, Ciszewki T, Kukielka-Budny B, et al. Life quality of women with breast cancer after mastectomy or breast conserving therapy treated with adjuvant chemotherapy. Annals of Agricultural and Environmental Medicine 2015, Vol 22, No 4, 724-730.
- Key 2001** Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Reviews. Lancet Oncol 2001; 2: 133-40.
- KRN 2018** Krajowy Rejestr Nowotworów 2018.
Dostęp on-line pod adresem: <http://onkologia.org.pl/>
Data ostatniego dostępu: 23.02.2018r.
- Krop 2017** Krop IE, Sung-Bae K, Martin AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18 743-4.
- Krzemieniecki 2017** Krzemieniecki K, Rak piersi. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2017. Medycyna Praktyczna, 2017;
- Luengo-Fernandez 2013** Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, et al. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. Lancet Oncol 2013; 14: 1165-74.

- Macek 2017** Macek P., Hashim D., Mańczuk ., Błaszkiwicz E., Sosnowska-Pasiarska B., Biskup M., Król H., Smok-Kalwat J., Gózdź S. Incidence trends of invasive and in situ breast cancer among females in Poland during 1999–2014. *Medical Studies/Studia Medyczne* 2017; 33 (4): 270–278.
- MAHTA 2013** Kalinowska A, Rusek M (MAHTA Sp. z o.o.). Perjeta® (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+) – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Warszawa 2013.
- McClelland 2015** McClelland S, Holland KJ, Griggs JJ. Quality of life and metastatic breast cancer: the role of body image, disease site and time since diagnosis. *Qual Life Res* (2015) 24:2939-2943
- Menard 2001** Menard S, Fortis S, Castiglioni G, et al. HER2 as a prognostic factor in breast cancer. *Oncology* 2001;61(suppl 2); 67-72
- MPZ 2015** Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski.
Dostęp on-line: <http://www.mpz.mz.gov.pl/mapy-potrzeb-zdrowotnych/>
Data ostatniego dostępu: 26 styczeń 2018 r.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 26/02/2018** Obwieszczenie Ministra zdrowia z dnia 26 lutego 2018 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2018. DZ. URZ. Min. Zdr 2018. 13
- NCCN 2017** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer version 2.2017- April 6, 2017.
Data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.
- NCCTG N9831** Perez EA, Suman VJ, Davidson NE et al. Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of 52 weeks of trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2-positive adjuvant breast cancer trial. In San Antonio Breast Cancer Symposium 2009.
Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC/T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC/TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. In San Antonio Breast Cancer Symposium 2009.
- NFZ 2017** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP
Dostęp on-line :
<https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>
data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and a taxane. Technology appraisal guidance. Published: 19 July 2017.
Data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.
- Nienartowicz 2011** Nienartowicz E. Diagnostyka mammograficzna raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;35-41.
- NSABP B-31** Perez EA, Romond EH, Suman J et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in

patients with HER2-positive breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25(18S): (Abstr 512). Data presented at the American Society of Clinical Oncology meeting in 2007. www.asco.org

- PBAC 2014** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – March 2014 PBAC Meeting. Trastuzumab emtansine.
Data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.
- Perry 2007** Perry S, Kowalski TL, Chang CH. Quality of life assessment in women with breast cancer: benefits, acceptability and utilization. Health and quality of life outcomes 2007, 5-24.
- Piccart-Gebhart 2005 (HERA)** Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
- Piccart-Gebhart 2015** Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
- Płuzański 2010** Płuzański A. Słownik terminów onkologicznych. Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 4, 117-120.
- Płuzański 2014** Płuzański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenia RECIST 1.1. Nowotwory Journal of Oncology 2014, volume 64, number 4, 331-335.
- PTAC 2017** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Trastuzumab emtansine .
Dostęp on-line pod adresem:
www.pharmac.govt.nz/patients/ApplicationTracker?ProposalId=1571
data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.
- Puchalska 2011** Puchalska M, Sierko E, Sokół M i wsp. Jakość życia chorych na raka piersi poddanych chemioterapii prowadzonej w warunkach szpitalnych. Problemy Pielęgniarstwa 2011; 19 (3): 341-347.
- PUO 2014** Jassem J, Krzekowski M, Bobek-Billewicz B, i wsp. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Rak piersi. Aktualizacja na dzień 03.12.2014.
- SMC 2014** Scottish Medicines Consortium. Trastuzumab emtansine, 100 mg and 160 mg, powder for concentrate for solution for infusion (Kadcyla®), 05 september 2014. SMC No (990/14).
Data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.
- SMC 2017** Scottish Medicines Consortium. Trastuzumab emtansine, 100 mg and 160 mg, powder for concentrate for solution for infusion (Kadcyla®), 10 march 2017. SMC No (990/14).
Data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.
- St Gallen 2015** Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Annals of Oncology Advance Access published May 4, 2015
Dostępne online pod adresem:

http://www.oncoconferences.ch/mm//mm001/Ann_Oncol-2015-Coates-annonc_mdv221.pdf

data ostatniego dostępu: 18.10.2017

- Swain 2015** Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):724-34..
- Szewczyk 2011** Szewczyk K. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi. W: Kornafel J (red.). *Rak Piersi.* Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;5-13.
- Tarkowski 2011** Tarkowski R. Czynniki prognostyczne u chorych na raka piersi. W: Kornafel J (red.). *Rak Piersi.* Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;141-148.
- Van Poznak 2015** Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, Hicks DG, Hill EG, Liu MC, Lucas W, Mayer IA, Mennel RG, Symmans WF, Hayes DF, Harris LN. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2695-704.
- WCRFI 2015** World Cancer Research Fund International. Breast Cancer Statistics. Dostęp on-line pod adresem : <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/breast-cancer-statistics>
Data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.
- Wolff 2014** Wolff AC, Hammond MEH, Hicks GD, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JMS, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine:* February 2014; 138(2): 241-256.
- Wolff 2015** Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Reply to E.A. Rakha at al. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (11): 1302-4
- Wyatt 2013** Wyatt G, Sikorskii A, Tamkus D, et al. Quality of life among advanced breast cancer patients with and without distant metastasis. *Eur J Cancer Care (Engl.)* 2013 March : 22(2)
- Yardley 2014** Yardley DA, Kaufman PA, Brufsky A, Yood MU, Rugo H, Mayer M, Quah C, Yoo B, Tripathy D. Treatment patterns and clinical outcomes for patients with de novo versus recurrent HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Jun;145(3):725-34.
- Zhang 2011** Zhang BN, Cao XC, Chen JY, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of breast cancer (2011 edition). *Gland Surgery* 2012; 1 (1): 39-61.
- ZUS 2017** Opracowanie na podstawie danych dostępnych na Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych
Dostępne on-line pod adresem : <http://psz.zus.pl/>
Data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Opis komparatora – Xeloda (kapecytabina)

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 26.02.2018 roku wśród leków refundowanych w leczeniu raka piersi (ICD-10 C50) znajduje się lek kapecytabina, który jest zawarty w sześciu produktach leczniczych różnych producentów. Wyróżniamy tu preparaty *Capecitabine Accord*, *Capecitabine Actavis*, *Glenmark*, *Ecansya*, *Symloida*, *Xeloda*. Poniższy opis komparatora został oparty o charakterystykę produktu leczniczego *Xeloda* z dnia 26 lipca 2016 roku.

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 26 lipca 2016 (*ChPL Xeloda 2016*).

Tabela 37. Opis komparatora – Xeloda (kapecytabina)

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/00/163/001 EU/1/00/163/002
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lutego 2001 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 lutego 2006
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	26 lipca 2016 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna:	cytostatyk (antymetabolit)
	Kod ATC	L01BC06
Dostępne preparaty	Xeloda 150 mg tabletki powlekane.	

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Xeloda 500 mg tabletki powlekane.

Wskazania

Produkt Xeloda jest wskazany w leczeniu:

- uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa);
- chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami;
- pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny;
- w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny;
- w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów znacznej nietolerancji leku. Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki kapecytabiny w zależności od powierzchni ciała dla dawek początkowych 1250 mg/m² oraz 1000 mg/m² zamieszczono odpowiednio w tabelach poniżej.

Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki w zależności od powierzchni ciała dla dawki początkowej kapecytabiny 1250 mg/m² pc.

Dawkowanie i sposób podawania

Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka 1250 mg/m ² (dwa razy na dobę)				
	Pełna dawka 1250 mg/m ²	Liczba tabletek 150 mg i (lub) 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem)	Dawka zmniejszona (75%) 950 mg/m ²	Dawka zmniejszona (50%) 625 mg/m ²	Pełna dawka 1250 mg/m ²
	Dawka na jedno podanie (mg)	150 mg	500 mg	Dawka na jedno podanie (mg)	Dawka na jedno podanie (mg)
≤1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥2,19	2800	2	5	2150	1450

Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki w zależności od powierzchni ciała dla dawki początkowej kapecytabiny 1000 mg/m² pc.

Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka 1000 mg/m ² (dwa razy na dobę)					
	Pełna dawka 1000 mg/m ²	Liczba tabletek 150 mg i/lub 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem)		Dawka zmniejszona (75%) 750 mg/m ²	Dawka zmniejszona (50%) 500 mg/m ²	Pełna dawka 1000 mg/m ²
	Dawka na jedno podanie (mg)	150 mg	500 mg	Dawka na jedno podanie (mg)	Dawka na jedno podanie (mg)	
≤1,26	1150	1	2	800	600	
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600	
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750	
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800	
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800	
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900	
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000	
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050	
≥2,19	2300	2	4	1750	1100	

Monoterapia

Rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy oraz rak piersi

W monoterapii zalecana dawka początkowa kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy, raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami oraz chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m² pc. podawana 2 razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m² pc.) przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinno być prowadzone przez okres 6 miesięcy.

Rak piersi

W przypadku kojarzenia z docetakselem, zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w 1 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i docetakselem przed podaniem docetakselu należy podać wstępnie doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego docetakselu.

Dostosowanie dawkowania w trakcie leczenia

Zalecenia ogólne

Działania toksyczne kapecytabiny mogą być zmniejszone poprzez leczenie objawowe i (lub) dostosowanie dawkowania (przerwa w leczeniu lub zmniejszenie dawki). Dawka raz obniżona nie powinna być zwiększana w przebiegu dalszego leczenia. W przypadku działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie, mają małe prawdopodobieństwo stania się poważnymi lub zagrażającymi życiu, np. wyłysienie, zaburzenia smaku, zmiany w obrębie paznokci, leczenie może być kontynuowane na tym samym poziomie dawki bez jej zmniejszania, czy też opóźniania podania leku. Pacjentów przyjmujących kapecytabinę należy poinformować o konieczności natychmiastowego przerywania leczenia w razie pojawienia się umiarkowanej lub ciężkiej toksyczności. Dawek kapecytabiny, pominiętych z powodu objawów toksycznych, nie uzupełnia się w późniejszym czasie. Poniższa tabela przedstawia zalecane zmiany dawkowania z powodu toksyczności:

Schemat zmniejszania dawek kapecytabiny (w cyklu 3-tygodniowym lub terapii ciągłej).

Stopień toksyczności*	Zmiany dawki w okresie podawania leku	Modyfikacja dawki podczas następnego cyklu/podania (% dawki początkowej)
Stopień 1		
	Dawkowanie bez zmian	Dawkowanie bez zmian
Stopień 2		
1-sze wystąpienie objawu		100%
2-gie wystąpienie objawu	Przerwać leczenie do jego ustąpienia do stopnia 0-1	75%
3-cie wystąpienie objawu		50%
4-te wystąpienie objawu	Odstawić lek na stałe	nie dotyczy
Stopień 3		
1-sze wystąpienie objawu	Przerwać leczenie do jego ustąpienia do stopnia 0-1	75%
2-gie wystąpienie objawu		50%
3-cie wystąpienie objawu		Nie dotyczy
Stopień 4		
Odstawić lek na stałe lub		
1-sze wystąpienie objawu	jeśli lekarz uzna kontynuację leczenia za będącą w najlepszym interesie chorego należy przerwać leczenie do jego ustąpienia do stopnia 0-1	50%
2-gie wystąpienie objawu	Odstawić lek na stałe	Nie dotyczy

* Zgodnie z Kryteriami Powszechnego Stopniowania Toksyczności (wersja 1) wg National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) lub Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) wg Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, wersja 4.0. Dla zespołu dłoniowo-podeszwowego oraz hiperbilirubinemii.

Hematologia

Pacjenci z wyjściową liczbą neutrofilii $<1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczbą trombocytów $<100 \times 10^9/l$ nie powinni być leczeni kapecytabiną. Jeśli rutynowe badanie laboratoryjne dokonane w czasie trwania cyklu leczenia wykaże zmniejszenie liczby neutrofilii poniżej $1,0 \times 10^9/l$ lub zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej $75 \times 10^9/l$ leczenie kapecytabiną powinno zostać przerwane.

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w cyklu 3-tygodniowym w połączeniu z innymi produktami leczniczymi
Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w cyklu 3-tygodniowym w połączeniu z innymi produktami leczniczymi powinny być dokonywane zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli 30 dla kapecytabiny oraz zgodnie ze stosownymi zapisami charakterystyki produktu leczniczego stosowanego w kombinacji.

Jeżeli na początku cyklu terapeutycznego wskazane jest czasowe przerwanie podania kapecytabiny lub produktów leczniczych stosowanych w kombinacji, należy przerwać podawanie wszystkich produktów leczniczych do momentu, kiedy zostaną spełnione kryteria ponownego ich włączenia.

W przypadku wystąpienia w trakcie cyklu terapeutycznego toksyczności, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie, nie są spowodowane stosowaniem kapecytabiny (np. neurotoksyczność, ototoksyczność), leczenie kapecytabiną powinno być kontynuowane, a dawka produktu leczniczego stosowanego w kombinacji powinna zostać zmieniona zgodnie ze stosowaną dokumentacją leku.

Jeżeli należy na stałe odstawić produkt(-y) lecznicze(-y) stosowany(-e) w kombinacji, podawanie kapecytabiny można wznowić, jeśli są spełnione kryteria rozpoczęcia takiego leczenia.

To zalecenie dotyczy wszystkich wskazań i każdej populacji chorych.

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w terapii ciągłej w połączeniu z innymi produktami leczniczymi
Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w terapii ciągłej w połączeniu z innymi produktami leczniczymi powinny być dokonywane zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli 30 dla kapecytabiny oraz zgodnie ze stosownymi zapisami charakterystyki produktu(-ów) leczniczego(-ych) stosowanego(-ych) w kombinacji.

Dostosowanie dawkowania w szczególnych grupach chorych

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dostatecznych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leku u pacjentów z niewydolnością wątroby nie pozwala na podanie zaleceń modyfikacji dawek. Brak również informacji na temat stosowania leku w przypadku uszkodzenia wątroby w marskości lub zapalenia wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Kapecytabina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min [Cockcroft i Gault] w momencie planowania leczenia). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min w momencie planowania leczenia) jest zwiększona w porównaniu z całością populacji. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania leczenia, wskazane jest obniżenie dawki leku do 75% dawki początkowej 1250 mg/m². U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania, nie ma potrzeby obniżania dawki leku dla dawki początkowej 1000 mg/m². U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 51-80 ml/min w momencie planowania leczenia) nie jest wymagana modyfikacja dawkowania leku. Zaleca się uważne monitorowanie i natychmiastowe przerwanie leczenia, jeśli u chorego wystąpią objawy niepożądane stopnia 2., 3. lub 4. z odpowiednią modyfikacją dawki leku zgodnie z przedstawioną powyżej tabelą 30. Jeśli obliczony klirens kreatyniny zmniejszy się podczas leczenia poniżej 30 ml/min, należy przerwać stosowanie kapecytabiny. Modyfikacje dawek w przypadku zaburzeń czynności nerek dotyczą zarówno leczenia w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym.

Pacjenci w wieku podeszłym

W przypadku monoterapii kapecytabiną nie ma potrzeby obniżania dawki początkowej leku u pacjentów w wieku podeszłym. Stwierdzono jednak częstsze występowanie działań niepożądanych związanych z lekiem o nasileniu 3. lub 4. stopnia u pacjentów w wieku ≥ 60 lat, niż u pacjentów młodszych. Gdy kapecytabina jest stosowana w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) częściej występowały niepożądane reakcje na lek stopnia 3. i 4., w tym reakcje powodujące konieczność przerwania leczenia, w porównaniu do pacjentów młodszych. Zaleca się staranne kontrolowanie przebiegu leczenia pacjentów w wieku ≥ 60 lat.

Przeciwwskazania

W leczeniu skojarzonym z docetakselem: u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, stwierdzono częstsze występowanie poważnych działań niepożądanych oraz objawów 3. i 4. stopnia. W przypadku pacjentów w wieku powyżej 60 lat zalecane jest zmniejszenie początkowej dawki kapecytabiny do 75% (950 mg/m² pc. dwa razy na dobę). Jeżeli nie obserwuje się działań niepożądanych u pacjentów w wieku powyżej 60 lat po zastosowaniu zmniejszonej dawki początkowej kapecytabiny w skojarzonym leczeniu z docetakselem, to dawkę kapecytabiny można ostrożnie zwiększyć do 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie stosowano kapecytabiny u dzieci w takim wskazaniu jak rak jelita grubego, odbyticy, żołądka i piersi.

Sposób podawania

Tabletki produktu Xeloda powinny być połykane i popijane wodą w ciągu 30 minut po posiłku.

- Wywiad obciążony ciężkimi i niespodziewanymi odczynami na leczenie fluoropirymidynami,
- Nadwrażliwość na kapecytabinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub fluorouracyl,
- Wiadomy całkowity brak aktywności dehydrogenazy pirymidynowej (DPD),
- Okres ciąży i laktacji,
- Ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia,
- Ciężką niewydolność wątroby,
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min),
- Leczenie sorywudyną lub jej analogami np. brywudyną,
- Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów leczniczych wykorzystywanych w kombinacji z kapecytabiną, wówczas takiego produktu leczniczego nie należy stosować.

Działania niepożądane ograniczające wielkość dawki

Działania niepożądane ograniczające wielkość dawki obejmują biegunkę, bóle brzucha, nudności, zapalenie jamy ustnej i zespół dłoniowo-podeszwowy (skórna reakcja rąk i stóp, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa). Większość działań niepożądanych jest odwracalna i nie jest wymagane stałe odstawienie leku, aczkolwiek podawanie kolejnych dawek może być wstrzymane lub dawki mogą być obniżone.

Biegunka

Pacjentów z ciężką biegunką należy dokładnie obserwować, a w przypadku odwodnienia, uzupełniać płyny i elektrolity. Może być stosowane standardowe leczenie przeciwbiegunkowe (np. loperamid). Biegunka 2. stopnia (wg NCIC CTC) oznacza 4 do 6 wypróżnień /dobę lub wypróżnienia w nocy, 3. stopnia oznacza 7-9 wypróżnień na dobę lub nietrzymanie stolca i zaburzenie wchłaniania. Biegunka 4. stopnia oznacza 10 lub więcej wypróżnień na dobę lub biegunkę krwawą, lub konieczność żywienia pozajelitowego. W razie konieczności należy zastosować zmniejszenie dawki.

Odwodnienie

Należy zapobiegać wystąpieniu odwodnienia albo je korygować, jeśli wystąpi. U pacjentów z jądłowstrętem, astenią, nudnościami, wymiotami lub biegunką odwodnienie może wystąpić w szybkim tempie. Odwodnienie może spowodować wystąpienie ostrej niewydolności nerek, szczególnie u pacjentów z wcześniej współistniejącym zaburzeniem czynności nerek lub w przypadku gdy kapecytabina stosowana jest łącznie z lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym.

Ostra niewydolność nerek wtórna do odwodnienia może być potencjalnie śmiertelna. W przypadku wystąpienia odwodnienia 2 stopnia (lub wyższego), podawanie kapecytabiny powinno zostać natychmiast przerwane, a nawodnienie skorygowane. Nie należy wznowiać leczenia produktem Xeloda, dopóki nawodnienie pacjenta nie będzie wystarczające, a czynnik, który wywołał odwodnienie, nie będzie skorygowany lub kontrolowany w sposób wystarczający. Zastosowana modyfikacja dawki powinna odpowiadać zdarzeniu niepożądanemu będącemu przyczyną odwodnienia.

Zespół dłoniowo-podeszwowy

Zespół dłoniowo-podeszwowy określany także jako skórna reakcja rąk i stóp, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, lub wywołany chemioterapią rumień kończynowy. Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 1. jest definiowany jako: drętwienie, zaburzenia czucia/przeczulica, mrowienie, bezbolesny obrzęk

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

lub rumień rąk i (lub) stóp i (lub) dyskomfort niezaburzający normalnej aktywności pacjenta.

Zespół dłoniowo-podeszwy stopnia 2. to bolesny rumień i obrzęk rąk i (lub) stóp i (lub) dyskomfort zaburzający codzienną aktywność pacjenta. Zespół dłoniowo-podeszwy stopnia 3. to wilgotne łuszczenie, owrzodzenia, pęcherze i duży ból rąk i (lub) stóp i (lub) ciężki dyskomfort uniemożliwiający pracę lub wykonywanie codziennych życiowych czynności. Utrzymujący się lub ciężki zespół dłoniowo-podeszwy (stopnia 2. lub wyższego) może w końcu doprowadzić do utraty linii papilarnych (odcisków palców), co może wpłynąć na identyfikację pacjenta. W przypadku wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwy stopnia 2. lub 3. podawanie kapecytabiny powinno zostać przerwane do czasu jego ustąpienia lub złagodzenia do stopnia 1. Po wystąpieniu zespołu dłoniowo-podeszwy w stopniu 3, następne dawki leku powinny być obniżone. W przypadku leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z cisplatiną nie zaleca się stosowania witaminy B6 (pirydoksyna) w celu leczenia objawowego lub wtórnej profilaktyki zespołu dłoniowo-podeszwy ze względu na doniesienia sugerujące, że taka terapia może zmniejszyć skuteczność cisplatin. Istnieją pewne dowody, że dekspanentol jest skuteczny w profilaktyce zespołu dłoniowo-podeszwy u pacjentów leczonych produktem Xeloda.

Kardiotoksyczność

Kardiotoksyczność związana jest z leczeniem fluoropirymidynami i obejmuje takie jednostki kliniczne jak: zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, wstrząs kardiogeny, nagły zgon i zmiany w zapisie EKG (w tym bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT). Wymienione działania niepożądane mogą wystąpić częściej u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie. Arytmie (w tym migotanie komór, częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes i bradykardia), dławica piersiowa, zawał serca, niewydolność mięśnia sercowego i kardiomiopatia były obserwowane u pacjentów leczonych kapecytabiną. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z wywiadem obciążonym ciężką chorobą serca, arytmia, chorobą wieńcową.

Hipo- lub hiperkalcemia

Hipo - lub hiperkalcemię opisywano u pacjentów leczonych kapecytabiną. Należy zachować ostrożność u pacjentów z uprzednio stwierdzoną hipo - lub hiperkalcemią.

Choroby ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego

Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, np.: w przypadku występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub neuropatii.

Cukrzyca lub zaburzenia elektrolitowe

Należy zachować ostrożność u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami elektrolitowymi, gdyż mogą one ulec nasileniu w czasie leczenia kapecytabiną.

Leczenie lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny

W badaniu klinicznym interakcji z warfaryną, podawaną w pojedynczej dawce, stwierdzono znamienne zwiększenie średniego AUC (+57%) dla S-warfaryny. Wyniki te sugerują interakcję, najprawdopodobniej w wyniku zahamowania systemu izoenzymów 2C9 cytochromu P-450 przez 9 kapecytabinę. Pacjenci otrzymujący jednocześnie leczenie kapecytabiną i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny powinni mieć ściśle monitorowane parametry krzepnięcia (INR lub czas protrombinowy) i odpowiednio zmodyfikowaną dawkę leku przeciwzakrzepowego.

Zaburzenia czynności wątroby

Wobec braku danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z niewydolnością wątroby, leczenie kapecytabiną chorych z łagodną do średnio nasiloną niewydolnością wątroby wymaga dokładnego monitorowania, bez względu na obecność lub nie, przerzutów w wątrobie. Leczenie kapecytabiną należy przerwać, jeśli związane z nim zwiększenie stężenia bilirubiny wyniesie więcej niż 3 razy GGN lub zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT) wyniesie więcej niż 2,5 razy GGN. Leczenie kapecytabiną w monoterapii można wznowić, gdy stężenie bilirubiny zmniejszy się $\leq 3 \times$ GGN lub, gdy aktywność aminotransferaz wątrobowych zmniejszy się $\leq 2,5 \times$ GGN.

Zaburzenia czynności nerek

Działania niepożądane stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) występują częściej w porównaniu do populacji ogólnej.

Niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD)

Rzadko, niespodziewane objawy ciężkiej toksyczności (np. zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, zapalenie błon śluzowych, neutropenia, neurotoksyczność) po zastosowaniu 5-fluorouracylu były związane z niedoborem aktywności dehydrogenazy pirymidynowej (DPD).

Chorzy z niską aktywnością lub brakiem aktywności dehydrogenazy pirymidynowej (DPD), enzymu biorącego udział w degradacji fluorouracylu, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich, zagrażających życiu lub śmiertelnych działań niepożądanych spowodowanych przez fluorouracyl. Pomimo, że niedobór DPD nie może być dokładnie określony, wiadomo, że pacjenci z pewnymi homozygotycznymi lub pewnymi złożonymi heterozygotycznymi mutacjami w obrębie genu DPYD, które mogą powodować całkowity lub prawie całkowity brak aktywności DPD (jak wynika z badań laboratoryjnych), mają największe ryzyko zagrożenia życia lub śmiertelnego zatrucia i nie powinni być leczeni produktem Xeloda. Nie ustalono bezpiecznej dawki dla pacjentów z całkowitym brakiem aktywności DPD.

U chorych z częściowym niedoborem DPD (takich jak pacjenci z heterozygotycznymi mutacjami w obrębie genu DPYD), dla których korzyści wynikające z leczenia produktem Xeloda przeważają nad ryzykiem (biorąc pod uwagę przydatność alternatywnego schematu nie opartego na fluoropirymidynie), należy zachować najwyższą ostrożność oraz częste monitorowanie i dostosowanie dawkowania ze względu na toksyczność. Nie ma wystarczających danych pozwalających na zalecenie konkretnej dawki leku u pacjentów z częściową aktywnością DPD mierzoną określonym testem.

U chorych leczonych kapecytabiną, u których brak aktywności dehydrogenazy pirymidynowej nie był wcześniej rozpoznany mogą występować zagrażające życiu toksyczne objawy ostrego przedawkowania leku. W przypadku wystąpienia objawów 2-4 stopnia toksyczności leczenie musi być niezwłocznie przerwane. Decyzja o odstawieniu leku na stałe powinna być podjęta na podstawie oceny klinicznej, czasu pojawienia się, czasu trwania i stopnia ciężkości obserwowanych objawów toksyczności.

Powikłania okulistyczne

Pacjenci, szczególnie ci z chorobami oczu w wywiadzie, powinni być starannie kontrolowani w celu wykrycia powikłań okulistycznych takich jak zapalenie rogówki lub inne schorzenia rogówki. Należy wdrożyć leczenie okulistyczne w przypadkach klinicznie uzasadnionych.

Ciężkie reakcje skórne

Produkt Xeloda może powodować ciężkie reakcje skórne takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka. Leczenie produktem Xeloda powinno być zakończone u pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpiły ciężkie reakcje skórne.

Jako, że ten produkt leczniczy zawiera bezwodną laktozę jako substancję pomocniczą, lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Produkt Xeloda powinien być przepisywany tylko przez wykwalifikowanych lekarzy doświadczonych w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zaleca się staranne monitorowanie wszystkich pacjentów w czasie pierwszego cyklu leczenia.

3.1.1. Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy *Xeloda* (kapecytabina) jest refundowana w warunkach polskich (MZ 26/02/2018).

3.2. Opis komparatora – Tyverb (lapatynib)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Tyverb z dnia 19 października 2017 r. (*ChPL Tyverb 2017*)

Tabela 38. Opis komparatora – Tyverb (lapatynib).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/07/440/001-007
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 czerwca 2008 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 czerwca 2013
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	19 października 2017 r.
Grupa farmakoterapeutyczna:	Lek przeciwnowotworowy, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej	
Kod ATC	L01XE07	
Dostępne preparaty	Tyverb 250 mg tabletki powlekane	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Mechanizm działania</p> <p>Lapatynib, 4-anilinochinazolina, jest inhibitorem wewnątrzkomórkowych domen kinazy tyrozynowej obydwu receptorów EGFR (ErbB1) i HER2 (ErbB2) (szacowane wartości K_i 3nM i 13nM, odpowiednio) z powolnym wskaźnikiem uwalniania receptorów (okres półtrwania większy niż lub równy 300 minut). Lapatynib hamuje wzrost komórek kontrolowany przez receptory ErbB w badaniach in vitro i w różnych modelach zwierzęcych.</p> <p>Skojarzenie lapatynibu z trastuzumabem może charakteryzować się komplementarnymi mechanizmami działania oraz nie nakładającymi się na siebie mechanizmami oporności. Hamujący wpływ lapatynibu na wzrost komórek oceniany był w liniach komórkowych kondycjonowanych za pomocą trastuzumabu. Lapatynib zachowywał znaczącą aktywność wobec linii komórkowych raka piersi wykazujących amplifikację genu HER2, wyselekcjonowanych ze względu na ich długotrwały wzrost in vitro w medium zawierającym trastuzumab i wykazywał synergizm w skojarzeniu z trastuzumabem w tych liniach</p>	

komórkowych.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Całkowita biodostępność lapatynibu po podaniu doustnym jest nieznana, ale jest niepełna i zmienna (około 70% współczynnik zmienności w AUC). Stężenia w surowicy pojawiają się z medianą czasu opóźnienia 0,25 godziny (zakres od 0 do 1,5 godziny). Maksymalne stężenie osocze (C_{max}) lapatynibu osiągnięte jest około 4 godzin po podaniu. W stanie stacjonarnym podczas codziennego stosowania dawki 1250 mg średnia geometryczna (współczynnik zmienności) wartości C_{max} wynosi 2,43 (76%) µg/ml i wartości AUC 36,2 (79%) µg*hr/ml.

Systemowa ekspozycja na lapatynib zwiększa się, kiedy podawany jest on razem z jedzeniem. Wartości AUC były odpowiednio około 3 razy i 4 razy większe (C_{max} około 2,5 i 3 razy większe), kiedy lapatynib podawany był z jedzeniem o małej zawartości tłuszczu (5% tłuszczu [500 kalorii]) lub z jedzeniem o dużej zawartości tłuszczu (50% tłuszczu [1000 kalorii]), w porównaniu z podawaniem na czczo. Ekspozycja ogólnoustrojowa na lapatynib jest także uzależniona od czasu podania w stosunku do spożycia posiłku. W porównaniu do podawania 1 godzinę przed śniadaniem niskotłuszczowym, średnie wartości AUC były odpowiednio, w przybliżeniu 2- i 3-krotnie większe, kiedy lapatynib był podawany 1 godzinę po nisko- lub wysokotłuszczowym posiłku.

Dystrybucja

Lapatynib silnie wiąże się (więcej niż 99%) z albuminami i alfa-1 kwaśnymi glikoproteinami. Badania in vitro wskazują, że lapatynib jest substratem dla białek transportujących BCRP (ABCG1) i p-glikoproteiny (ABCB1). Wykazano in vitro, że lapatynib w klinicznie istotnych stężeniach hamuje te pompy transportujące, podobnie jak transporter wychwytu wątrobowego OATP 1B1, (wartości IC₅₀ były równe 2,3 µg/ml). Kliniczne znaczenie tych działań dla farmakokinetyki innych produktów leczniczych czy aktywności farmakologicznej innych przeciwnowotworowych produktów leczniczych nie jest znane.

Metabolizm

Lapatynib jest intensywnie metabolizowany, głównie przez CYP3A4 i CYP3A5, z małym udziałem CYP2C19 i CYP2C8, do różnych utlenionych metabolitów, z których żaden nie stanowi więcej niż 14% dawki wydalanej z kałem lub 10% stężenia lapatynibu w osoczu.

Lapatynib w klinicznie istotnych stężeniach hamuje in vitro CYP3A (K_i 0,6 do 2,3 µg/ml) i CYP2C8 (0,3 µg/ml). Lapatynib nie hamuje w istotny sposób następujących enzymów ludzkich mikrosomów wątrobowych: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 czy enzymów UGT (in vitro wartości IC₅₀ były większe lub równe 6,9 µg/ml).

Eliminacja

Okres półtrwania lapatynibu mierzony po podaniu pojedynczej dawki zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki. Jednakże, podczas codziennego dawkowania lapatynibu stan stacjonarny uzyskuje się w ciągu 6 do 7 dni, co wskazuje na efektywny okres półtrwania 24 godziny. Lapatynib jest głównie eliminowany drogą metabolizmu przez CYP3A4/5. Wydzielanie do żółci może również mieć udział w eliminacji. Zasadniczą drogą wydalania lapatynibu i jego metabolitów jest kał. Ilość niezmienionego lapatynibu w kale osiąga medianę 27% (zakres od 3 do 67%) dawki podanej doustnie. Mniej niż 2% dawki podanej doustnie jest wydalane z moczem (w postaci lapatynibu i jego metabolitów).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących farmakokinetyki lapatynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani u pacjentów poddawanych hemodializie. Dostępne dane wskazują, że nie ma potrzeby modyfikacji dawki leku u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Badano farmakokinetykę lapatynibu u pacjentów z umiarkowanymi (n = 8) lub ciężkimi (n = 4) zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio, 7-9 punktów w skali Child-Pugh i powyżej 9 punktów) i u 8 zdrowych ochotników w grupie kontrolnej. Systemowa ekspozycja (AUC) na lapatynib po podaniu pojedynczej doustnej dawki 100 mg zwiększyła się o około 56% i 85% u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, odpowiednio. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania lapatynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Tyverb jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z rakiem piersi, u których nowotwór wykazuje nadekspresję receptora HER2 (ErbB2):

- w skojarzeniu z kapecytabiną u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, z progresją choroby po wcześniej-

Wskazania

Dawkowanie i sposób podawania

szym leczeniu, które musi zawierać antracykliny i taksany oraz po leczeniu trastuzumabem raka piersi z przerzutami.

- w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, u których nowotwór nie wykazuje ekspresji receptorów dla hormonów, z progresją choroby po poprzednim leczeniu trastuzumabem z chemioterapią.
- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy u pacjentek po menopauzie z rakiem piersi z przerzutami, u których nowotwór wykazuje ekspresję receptorów dla hormonów i u których nie jest planowane aktualnie zastosowanie chemioterapii. Pacjentki uczestniczące w badaniu rejestracyjnym nie były uprzednio leczone trastuzumabem lub inhibitorem aromatazy. Nie ma danych o skuteczności tego leczenia skojarzonego w porównaniu do leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w tej populacji pacjentów.

Dawkowanie w leczeniu skojarzonym produktem Tyverb i kapecytabiną

Zalecana dawka produktu Tyverb to 1250 mg (tj. pięć tabletek) raz na dobę, w leczeniu ciągłym.

Zalecana dawka kapecytabiny to 2000 mg/m² pc./dobę, przyjmowane w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin, w dniach 1-14 w cyklach 21 dniowych. Kapecytabinę należy przyjmować z jedzeniem lub w ciągu 30 minut po jedzeniu. Należy zapoznać się z pełnymi informacjami dotyczącymi stosowania kapecytabiny.

Dawkowanie w leczeniu skojarzonym produktem Tyverb i trastuzumabem

Zalecana dawka produktu Tyverb to 1000 mg (tj. cztery tabletki) raz na dobę, w leczeniu ciągłym.

Zalecana dawka trastuzumabu to 4 mg/kg podane w postaci dożyłnej dawki nasycającej, a następnie 2 mg/kg dożylnie, raz na tydzień. Należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego zawierającego trastuzumab.

Dawkowanie w leczeniu skojarzonym produktem Tyverb i inhibitorem aromatazy

Zalecana dawka produktu Tyverb to 1500 mg (tj. sześć tabletek) raz na dobę, w leczeniu ciągłym.

W celu uzyskania informacji odnośnie dawkowania inhibitora aromatazy podawanego w leczeniu skojarzonym należy zapoznać się z pełnymi informacjami dotyczącymi jego stosowania.

Opóźnienie podania dawki i zmniejszenie dawki

Zaburzenia serca

Należy zaprzestać stosowania produktu Tyverb w przypadku wystąpienia objawów zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction - LVEF) 3. stopnia lub większego według klasyfikacji National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) lub jeśli LVEF zmniejszy się do poziomu poniżej dolnej granicy przyjętej normy. Można rozpocząć ponowne stosowanie produktu Tyverb w zmniejszonej dawce (750 mg na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem, 1000 mg na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z kapecytabiną lub 1250 mg na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy) po upływie co najmniej 2 tygodni, pod warunkiem, że wartość LVEF powróci do normy i u pacjenta nie będzie objawów klinicznych zmniejszenia frakcji.

Śródmiąższowa choroba płuc / zapalenie płuc

Należy przerwać stosowanie produktu Tyverb w przypadku wystąpienia objawów płucnych 3. stopnia lub większego według klasyfikacji NCI CTCAE.

Biegunka

Podawanie produktu Tyverb powinno zostać przerwane u pacjentów z biegunką stopnia 3. według klasyfikacji NCI CTCAE lub stopnia 1. lub 2. z cechami powikłań (umiarkowane lub ciężkie skurcze w jamie brzusznej, nudności lub wymioty stopnia 2. lub wyższego według klasyfikacji NCI CTCAE, obniżony stan sprawności, gorączka, posocznica, neutropenia, krew w stolcu lub odwodnienie). Produkt Tyverb można ponownie włączyć do leczenia w mniejszej dawce (zmniejszenie z 1000 mg/dobę do 750 mg/dobę, z 1250 mg na dobę do 1000 mg/dobę lub z 1500 mg/ dobę do 1250 mg/dobę), gdy biegunka osiągnie stopień 1 lub niższy. Należy zaprzestać podawania produktu Tyverb u pacjentów z biegunką stopnia 4. według klasyfikacji NCI CTCAE.

Inne toksyczności

Należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie stosowania produktu Tyverb w przypadku wystąpienia objawów toksyczności 2. stopnia lub większego

	<p>według klasyfikacji NCI CTCAE. Ponowne stosowanie można rozpocząć, kiedy nasilenie objawów toksyczności zmniejszy się do stopnia 1. lub poniżej, stosując dawkę 1000 mg na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem, 1250 mg/dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z kapecytabiną lub 1500 mg/dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy. Jeśli objawy toksyczności pojawiają się ponownie, należy zastosować produkt Tyverb w mniejszej dawce (750 mg na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem, 1000 mg/dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z kapecytabiną lub 1250 mg/dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy).</p> <p>Zaburzenia czynności nerek Nie ma potrzeby modyfikacji dawek leku u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie ma doświadczenia ze stosowaniem produktu Tyverb w tej populacji.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby Jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, należy przerwać stosowanie produktu Tyverb i nie należy stosować go ponownie. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Tyverb u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zwiększoną ekspozycję na produkt leczniczy. Nie ma wystarczających danych pozwalających na ustalenie zaleceń dotyczących modyfikacji dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku Dane dotyczące stosowania produktu Tyverb w skojarzeniu z kapecytabiną i produktu Tyverb w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów w wieku ≥ 65 lat są ograniczone. W badaniu III fazy z zastosowaniem produktu Tyverb w skojarzeniu z letrozolem u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, u których nowotwór wykazywał ekspresję receptorów hormonalnych (ITT N = 642) 44% pacjentek było w wieku ≥ 65 lat. Ogólnie, nie stwierdzono różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego produktem Tyverb z letrozolem u tych pacjentek i u pacjentek w wieku < 65 lat.</p> <p>Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tyverb u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Sposób podawania Dawka dobową produktu Tyverb nie powinna być dzielona. Tyverb należy przyjmować przynajmniej godzinę przed lub przynajmniej godzinę po posiłku. W celu zminimalizowania zmienności u poszczególnych pacjentów, czas przyjmowania produktu Tyverb należy ujednolicić w odniesieniu do przyjmowanych posiłków, na przykład zawsze przyjmować godzinę przed posiłkiem. Nie należy uzupełniać pominiętej dawki, należy przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę dobową.</p> <p>Należy zapoznać się charakterystykami produktów leczniczych przyjmowanych w skojarzeniu w celu uzyskania szczegółowych informacji o ich dawkowaniu, włączając w to zmniejszanie dawek, przeciwwskazania i bezpieczeństwo stosowania.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Z danych wynika, że zastosowanie produktu Tyverb w skojarzeniu z chemioterapią jest mniej skuteczne niż leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią. Tyverb nie jest wskazany w leczeniu uzupełniającym.</p> <p>Kardiotoksyczność Istnieją doniesienia o zmniejszeniu frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) w czasie stosowania lapatynibu. Nie oceniano stosowania lapatynibu u pacjentów z objawową niewydolnością krążenia. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Tyverb u pacjentów ze schorzeniami, które mogą pogarszać czynność lewej komory (dotyczy to również jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi, mogącymi mieć działanie kardiotoksyczne). Należy przeprowadzić ocenę czynności serca, w tym ocenę LVEF u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Tyverb, aby upewnić się, że wartości LVEF mieszczą się w granicach przyjętej normy. Podczas leczenia produktem Tyverb należy kontrolować LVEF, aby upewnić się, że</p>

nie następuje zmniejszenie LVEF poniżej akceptowalnego poziomu. W niektórych przypadkach, zmniejszenie LVEF może być znaczne i może prowadzić do niewydolności krążenia. Istnieją doniesienia o przypadkach śmiertelnych, związek przyczynowo-skutkowy zgonu z leczeniem nie jest pewny. W badaniach prowadzonych w ramach programu rozwoju klinicznego lapatynibu zdarzenia sercowe, w tym zmniejszenie LVEF, obserwowano u 1% pacjentów. Objawowe zmniejszenie LVEF zaobserwowano u około 0,3% pacjentów, którzy otrzymywali lapatynib. Jednakże, w głównym badaniu, w którym stosowano lapatynib w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu choroby rozsiaanej, częstość występowania zdarzeń sercowych, w tym zmniejszenia LVEF, była większa (7%) w porównaniu do stosowania lapatynibu w monoterapii (2%). Zdarzenia sercowe zaobserwowane w tym badaniu były porównywalne pod względem charakterystyki i nasilenia do tych obserwowanych wcześniej podczas leczenia lapatynibem.

W specjalnym badaniu skrzyżowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi wykazano wydłużenie odstępu QTc zależne od stężenia.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Tyverb u pacjentów w stanie, któremu może towarzyszyć wydłużenie odstępu QT (wiączając w to hipokaliemię, hipomagnezemię, zespół wrodzonego wydłużonego odstępu QT), w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT lub w stanach, które powodują zwiększenie ekspozycji na lapatynib, takich jak jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4. Należy skorygować hipokaliemię lub hipomagnezemię przed rozpoczęciem leczenia. Przed leczeniem oraz jeden do dwóch tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem Tyverb należy wykonać badanie elektrokardiograficzne z pomiarem odstępu QT. Wykonanie badania elektrokardiograficznego należy również rozważyć w sytuacji wskazań klinicznych, np. po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia mogącego wpływać na odstęp QT lub mogącego wchodzić w interakcje z lapatynibem.

Śródmiąższowa choroba płuc i zapalenie płuc

Istnieją doniesienia o toksyczności płucnej w trakcie stosowania lapatynibu, w tym śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease) i zapalenia płuc. Należy obserwować pacjentów, czy nie występują objawy toksyczności płucnej (duszność, kaszel, gorączka) i przerwać leczenie u pacjentów, u których wystąpią objawy 3. stopnia lub większego wg NCI CTCAE. Toksyczność płucna może być ciężka i prowadzić do niewydolności oddechowej. Istnieją doniesienia o przypadkach śmiertelnych, ich związek przyczynowo-skutkowy z leczeniem jest niepewny.

Hepatotoksyczność

W czasie stosowania produktu Tyverb odnotowano występowanie hepatotoksyczności, w rzadkich przypadkach zakończone zgonem. Hepatotoksyczność może wystąpić w ciągu kilku dni lub miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwym działaniu hepatotoksycznym. Należy monitorować czynność wątroby (aminotransferazy, bilirubina, fosfataza zasadowa) przed rozpoczęciem leczenia i w miesięcznych odstępach czasu w trakcie terapii, lub tak często, jak to jest klinicznie wskazane. Jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, należy przerwać stosowanie produktu Tyverb i nie należy stosować go ponownie. U pacjentów będących nosicielami alleli HLA DQA1*02:01 i DRB1*07:01 występuje zwiększone ryzyko hepatotoksyczności związanej ze stosowaniem produktu Tyverb. W dużym, randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem produktu Tyverb w monoterapii (n=1194), skumulowana częstość występowania ciężkich uszkodzeń wątroby (ALT >5 razy górna granica normy, stopień 3 wg NCI CTCAE) po 1 roku stosowania wyniosła w sumie 2,8%. Częstość skumulowana u nosicieli alleli DQA1*02:01 i DRB1*07:01 wyniosła 10,3%, a u pacjentów nie będących nosicielami tych alleli wyniosła 0,5%. Nosicielstwo alleli HLA zwiększających ryzyko hepatotoksyczności jest częste (15 do 25%) w populacjach kaukaskiej, azjatyckiej, afrykańskiej i latynoskiej, ale rzadsze (1%) w populacji japońskiej.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Tyverb u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Tyverb u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Biegunka

Podczas stosowania produktu Tyverb donoszono o występowaniu biegunki, w tym biegunki o ciężkim przebiegu. Biegunka może zagrażać życiu, jeśli towarzyszą jej odwodnienie, niewydolność nerek, neutropenia i (lub) zaburzenia równowagi elektrolitowej, i obserwowano przypadki zgonów. Biegunka występuje przeważnie na początku leczenia produktem Tyverb i u prawie połowy pacjentów z biegunką pojawia się ona w ciągu pierwszych 6 dni leczenia i trwa zwykle 4-5 dni. Biegunka związana ze stosowaniem produktu Tyverb jest zwykle niskiego stopnia, a ciężka biegunka stopnia 3. i 4. według klasyfikacji NCI TCTCAE występuje odpowiednio u <10% i <1% pacjentów. Na początku leczenia u pacjentów należy ocenić częstość oddawania stolca i inne objawy

(takie jak gorączka, bolesne skurcze, nudności, wymioty, zawroty głowy, pragnienie), aby móc zaobserwować zmiany w trakcie leczenia, co może pomóc zidentyfikować pacjentów, u których ryzyko biegunki jest większe. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania wszelkich zmian częstości oddawania stolca. W przypadku biegunki o potencjalnie ciężkim przebiegu należy rozważyć badanie liczby granulocytów obojętno-chłonnych oraz temperatury ciała. Istotne jest wczesne zastosowanie przeciwbiegunkowych produktów leczniczych w celu opanowania biegunki. W przypadku biegunki o ciężkim przebiegu może być konieczne podanie doustne bądź dożylnie elektrolitów i płynów, zastosowanie antybiotyków, takich jak fluorochinolony (w szczególności, jeśli biegunka trwa dłużej niż 24 godziny, obecna jest gorączka lub neutropenia stopnia 3. lub 4.) oraz przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Tyverb.

Ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem produktu Tyverb obserwowano ciężkie reakcje skórne. W razie podejrzenia rumienia wielopostaciowego lub zagrażających życiu reakcji takich jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka (np. postępująca wysypka skórna, często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych), leczenie produktem Tyverb należy zakończyć.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów lub leków indukujących CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania leków indukujących CYP3A4 ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na lapatynib.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 ze względu na ryzyko zwiększenia ekspozycji na lapatynib.

Należy unikać spożywania soku grejfrutowego podczas leczenia produktem Tyverb.

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Tyverb i podawanych doustnie produktów leczniczych z małym indeksem terapeutycznym, będących substratami CYP3A4 i (lub) CYP2C8.

Należy unikać jednoczesnego stosowania substancji zwiększających pH soku żołądkowego, ponieważ może zmniejszyć się rozpuszczalność i wchłanianie lapatynibu

**Kompetencje niezbędne do
zastosowania wnioskowanej
interwencji**

Leczenie produktem Tyverb może być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

3.2.1. Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy *Tyverb* (lapatynib) jest refundowana w warunkach polskich (MZ 26/02/2018).

3.1. Status refundacyjny komparatorów trastuzumab emtanzyny refundowanych w warunkach polskich

Tabela 39. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka piersi (2. i dalsze linie) (MZ 26/02/2018).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Leki refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 B.9.)								
Lapatynibum	Tyverb, tabl. powl., 250 mg	1068.0, Lapatynib	8610,00	9040,50	9040,50	B.9.	0	bezpłatny
Lapatynibum	Tyverb, tabl. powl., 250 mg	1068.0, Lapatynib	4305,00	4520,25	4520,25	B.9.	0	bezpłatny
Leki refundowane w ramach chemioterapii								
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg	1006.0, Capecitabinum	81,00	85,05	79,27	C.5.a.; C.5.b.	0	bezpłatny
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg	1006.0, Capecitabinum	162,00	170,10	158,53	C.5.a.; C.5.b.	0	bezpłatny
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg	1006.0, Capecitabinum	503,28	528,44	528,44	C.5.a.; C.5.b.	0	bezpłatny
Capecitabinum	Capecitabine Actavis, tabl. powl., 150 mg	1006.0, Capecitabinum	81,00	85,05	79,27	C.5.a.; C.5.b.; C.5.c.	0	bezpłatny
Capecitabinum	Capecitabine Actavis, tabl. powl., 500 mg	1006.0, Capecitabinum	540,00	567,00	528,44	C.5.a.; C.5.b.; C.5.c.	0	bezpłatny
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg	1006.0, Capecitabinum	113,40	119,07	79,27	C.5.a.; C.5.b.; C.5.c.	0	bezpłatny
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg	1006.0, Capecitabinum	756,00	793,80	528,44	C.5.a.; C.5.b.; C.5.c.	0	bezpłatny
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powl., 150 mg	1006.0, Capecitabinum	129,60	136,08	79,27	C.5.a.; C.5.b.; C.5.c.	0	bezpłatny
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powl., 300 mg	1006.0, Capecitabinum	259,20	272,16	158,53	C.5.a.; C.5.b.; C.5.c.	0	bezpłatny
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powl., 500 mg	1006.0, Capecitabinum	864,00	907,20	528,44	C.5.a.; C.5.b.; C.5.c.	0	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Capecitabinum</i>	Symlođa, tabl. powł., 150 mg	1006.0, Capecitabinum	81,00	85,05	79,27	C.5.a.; C.5.b.; C.5.c.	0	bezpłatny
<i>Capecitabinum</i>	Xeloda, tabl. powł., 150 mg	1006.0, Capecitabinum	129,60	136,08	79,27	C.5.a.; C.5.b.; C.5.c.	0	bezpłatny
<i>Capecitabinum</i>	Xeloda, tabl. powł., 500 mg	1006.0, Capecitabinum	864,00	907,20	528,44	C.5.a.; C.5.b.; C.5.c.	0	bezpłatny
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	C.6.	0	bezpłatny
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	40,50	42,53	42,53	C.6.	0	bezpłatny
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	0	bezpłatny
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	18,36	19,28	19,28	C.6.	0	bezpłatny
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	174,96	183,71	183,71	C.6.	0	bezpłatny
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	C.6.	0	bezpłatny
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	270,00	283,50	283,50	C.6.	0	bezpłatny
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe,	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	48,76	C.6.	0	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml							
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	140,40	147,42	147,42	C.6.	0	bezpłatny
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	197,32	C.6.	0	bezpłatny
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	C.6.	0	bezpłatny
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	C.6.	0	bezpłatny
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	12,96	13,61	13,61	C.6.	0	bezpłatny
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	C.6.	0	bezpłatny
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44,01	C.6.	0	bezpłatny
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,40	107,40	C.6.	0	bezpłatny
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzyki-	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	C.6.	0	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	wań, 10 mg/ml							
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	71,28	74,84	74,84	C.19.	0	bezpłatny
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	147,96	155,36	155,36	C.19.	0	bezpłatny
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	1474,29	1548,00	1548,00	C.19.	0	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	475,20	498,96	498,96	C.19.	0	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	59,40	62,37	62,37	C.19.	0	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	237,60	249,48	249,48	C.19.	0	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	32,40	34,02	34,02	C.19.	0	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	129,60	136,08	136,08	C.19.	0	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do	1013.0, Docetaxelum	259,20	272,16	272,16	C.19.	0	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	infuzji, 20 mg/ml							
<i>Fluorouracilum</i>	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,30	C.26.	0	bezpłatny
<i>Fluorouracilum</i>	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.26.	0	bezpłatny
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,30	C.26.	0	bezpłatny
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94	C.26.	0	bezpłatny
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1018.0, Fluorouracilum	72,85	76,49	76,49	C.26.	0	bezpłatny
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1018.0, Fluorouracilum	6,05	6,35	6,35	C.26.	0	bezpłatny
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1018.0, Fluorouracilum	60,48	63,50	63,50	C.26.	0	bezpłatny
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1018.0, Fluorouracilum	12,10	12,71	12,71	C.26.	0	bezpłatny
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1018.0, Fluorouracilum	3,02	3,17	3,17	C.26.	0	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1018.0, Fluorouracilum	29,16	30,62	30,62	C.26.	0	bezpłatny
<i>Gemcitabinum</i>	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1020.0, Gemcitabinum	18,36	19,28	19,28	C.28.	0	bezpłatny
<i>Gemcitabinum</i>	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1020.0, Gemcitabinum	67,50	70,88	70,88	C.28.	0	bezpłatny
<i>Gemcitabinum</i>	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1020.0, Gemcitabinum	124,20	130,41	130,41	C.28.	0	bezpłatny
<i>Gemcitabinum</i>	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1020.0, Gemcitabinum	84,24	88,45	88,45	C.28.	0	bezpłatny
<i>Gemcitabinum</i>	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1020.0, Gemcitabinum	118,80	124,74	124,74	C.28.	0	bezpłatny
<i>Gemcitabinum</i>	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1020.0, Gemcitabinum	17,82	18,71	18,71	C.28.	0	bezpłatny
<i>Gemcitabinum</i>	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1020.0, Gemcitabinum	168,48	176,90	176,90	C.28.	0	bezpłatny
<i>Gemcitabinum</i>	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1020.0, Gemcitabinum	108,00	113,40	113,40	C.28.	0	bezpłatny
<i>Gemcitabinum</i>	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1020.0, Gemcitabinum	27,00	28,35	28,35	C.28.	0	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Gemcitabinum</i>	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1020.0, Gemcitabinum	216,00	226,80	226,80	C.28.	0	bezpłatny
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	302,40	317,52	317,52	C.47.	0	bezpłatny
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	52,92	55,57	55,57	C.47.	0	bezpłatny
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	75,60	79,38	79,38	C.47.	0	bezpłatny
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	27,00	28,35	28,35	C.47.	0	bezpłatny
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	151,20	158,76	158,76	C.47.	0	bezpłatny
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1032.0, Paclitaxelum	108,00	113,40	113,40	C.47.	0	bezpłatny
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1032.0, Paclitaxelum	162,00	170,10	170,10	C.47.	0	bezpłatny
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1032.0, Paclitaxelum	32,40	34,02	34,02	C.47.	0	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 300 mg	1032.0, Paclitaxelum	324,00	340,20	340,20	C.47.	0	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	48,60	51,03	51,03	C.47.	0	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	14,58	15,31	15,31	C.47.	0	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	0	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	0	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	75,60	79,38	79,38	C.47.	0	bezpłatny
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	99,79	104,78	104,78	C.47.	0	bezpłatny
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	843,48	885,65	885,65	C.47.	0	bezpłatny
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	40,74	42,78	42,78	C.47.	0	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	294,84	309,58	309,58	C.47.	0	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1042.1, Vinorelbinum inj	529,20	555,66	226,80	C.63.	0	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1042.1, Vinorelbinum inj	2646,00	2778,30	1134,00	C.63.	0	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	183,32	C.63.	0	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	274,97	C.63.	0	bezpłatny
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1042.1, Vinorelbinum inj	648,00	680,40	226,80	C.63.	0	bezpłatny
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1042.1, Vinorelbinum inj	1296,00	1360,80	1134,00	C.63.	0	bezpłatny
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1042.1, Vinorelbinum inj	54,00	56,70	22,68	C.63.	0	bezpłatny
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1042.1, Vinorelbinum inj	270,00	283,50	113,40	C.63.	0	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1042.1, Vinorelbinum inj	21,60	22,68	22,68	C.63.	0	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord,	1042.1, Vinorelbinum inj	108,00	113,40	113,40	C.63.	0	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml							

3.2. Aktualny program lekowy

Tabela 40. Aktualnie obowiązujący program lekowy "Leczenie raka piersi (ICD-10 C.50)" (MZ 26/02/2018).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego</p> <p>1.1 Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka piersi; 2) nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 3) nowotwór pierwotnie operacyjny (wyjściowy stopień zaawansowania (I - T1c N0, II - T0-2 N0-1 lub IIIA - T3 N1); 4) zaawansowanie umożliwiające leczenie chirurgiczne po zastosowaniu wstępnej chemioterapii i uzyskaniu możliwości chirurgicznego leczenia o założeniu doszczętnym w stopniu IIIA (T0-3 N2); 5) leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na: <ol style="list-style-type: none"> a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub, b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające); 6) czynniki ryzyka nawrotu raka wykazane na podstawie histologicznego badania materiału pooperacyjnego obejmującego: 	<p>1. Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego</p> <p>Początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała. Dawka podtrzymująca wynosi 6 mg/kg podawana w 3 tygodniowych odstępach, zaczynając od dawki nasycającej. Lek podaje się w 90-minutowym wlewie dożylnym.</p> <p>Jeżeli podanie leku z jakichś powodów spóźniło się o 7 dni lub mniej, należy podać jak najszybciej dawkę podtrzymującą leku (6 mg/kg) (nie czekając do następnego planowanego cyklu), a następnie należy podawać dawki podtrzymujące 6 mg/kg co 3 tygodnie, zgodnie z uprzednim planem leczenia. Jeżeli podanie leku opóźniło się o więcej niż 7 dni, wtedy należy ponownie podać dawkę nasycającą (8 mg/kg przez około 90 minut), a następnie podawać kolejne podtrzymujące dawki leku (6 mg/kg) co 3 tygodnie od tego momentu. Świadczeniobiorców 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. Przerwa-</p>	<p>1. Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego</p> <p>1.1 Wykaz badań przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> a) badanie immunohistochemiczne lub metodą hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji receptora HER2, obecność receptorów ER i PGR); b) morfologia krwi z rozmazem; c) poziom kreatyniny, d) poziom AlAT; e) poziom AspAT; f) stężenie bilirubiny; g) USG jamy brzusznej; h) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian); i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej); j) EKG, badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca); k) konsultacja kardiologiczna. <p>1.2 Monitorowanie leczenia</p>

jące:

- 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);
- 7) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;
- 8) wykluczenie ciąży.

2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego

2.1 Kryteria kwalifikacji:

- 1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi;
- 2) nadekspresja HER2 w komórkach raka (wynik 3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);
- 3) stopień zaawansowania:
 - a) nowotwór pierwotnie klinicznie operacyjny:
 - wyjściowo średnica guza powyżej 10 mm lub cecha cN1 lub
 - co najmniej cecha pT1c lub obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanej wcześniej chemioterapii wstępnej,
 - albo
 - b) nowotwór w stadium zaawansowania III jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego lub średnica guza powyżej 20 mm w przypadku guza pierwotnie klinicznie operacyjnego kwalifikowanego wstępnie do leczenia przedoperacyjnego

nie 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.

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

2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego

- 1) Zalecana dawka trastuzumabu do podawania podskórnego to 600 mg podawane co 3 tygodnie.
- 2) W przypadku pominięcia dawki trastuzumabu do podawania podskórnego należy jak najszybciej podać dawkę pominiętą
- 3) Powyższy schemat dawkowania stosuje się:
 - a) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami,
 - b) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitakserlem lub docetakselem,
 - c) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny,
 - d) w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej opartej o trastuzumab. W tym przypadku całość zaplanowanego leczenia cytostatykami powinna być podana przed operacją, a leczenie uzupełniające powinno być prowadzone wyłącznie trastuzumabem (w skojarzeniu z radioterapią lub hormonoterapią – jeżeli są

Badanie przeprowadzane co 3 tygodnie:

- a) morfologia krwi z rozmazem;
- b) poziom kreatyniny;
- c) poziom AIAT;
- d) poziom AspAT;
- e) stężenie bilirubiny;
- f) EKG.

Badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca) przeprowadzane w 9, 18, 27, 36 i 45 tygodniu oraz następnie w przypadku kontynuacji leczenia co trzy podania trastuzumabu.

2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego

2.1 Wykaz badań przy kwalifikacji:

- a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, stopień ekspresji receptorów ER i PGR),
- b) morfologia krwi z rozmazem,
- c) poziom kreatyniny,
- d) poziom AIAT,
- e) poziom AspAT,
- f) stężenie bilirubiny,
- g) USG jamy brzusznej,
- h) RTG klatki piersiowej,
- i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej),
- j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem,
- k) EKG,

albo

c) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem;

4) leczenie chirurgiczne lub jego zamiar o założeniu radykalnym polegające na:

a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii

lub

b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające).

Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3 lit. c.

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

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

lub

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

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

7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek;

wskazania do ich stosowania).

Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznowić jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym.

4) Rozpoczęcie leczenia jest możliwe podczas stosowania chemioterapii, radioterapii lub hormonoterapii.

5) Nie należy stosować trastuzumabu jednocześnie z antracyklinami.

6) Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem do podawania podskórnego trwa:

a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań (w tym w schemacie określonym w pkt 3 lit. d)

albo

b) do czasu wystąpienia progresji choroby

albo

c) do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.

7) W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem po przerwie trwającej dłużej niż 60 dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy spowodowane zostały wystąpieniem działań niepożądanych lub progresją choroby.

8) Podawanie trastuzumabu może zostać zmodyfikowane zgodnie z zasadami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zależności od wartości frakcji wyrzutowej lewej komory serca.

3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego

Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 4

l) badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca),

m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie,

n) test ciążowy (u kobiet w wieku przedmenopauzalnym).

2.2 Monitorowanie leczenia:

1) Badania wykonywane nie rzadziej niż:

a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii

b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii:

- morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu),

- poziom kreatyniny,

- poziom AlAT,

- poziom AspAT,

- stężenie bilirubiny,

2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni:

a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem). Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.

3) Badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki):

a) EKG,

b) ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca),

3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną

8) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz tj. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych);

9) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;

10) stan sprawności 0-1 wg WHO;

11) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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 podstawno-komórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na

mg/kg masy ciała.

Następnie podaje się cotygodniową dawkę leku 2 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie tygodnia od podania dawki nasycającej. Alternatywnie zalecany jest niższy schemat dawek nasycającej i podtrzymującej w monoterapii i leczeniu skojarzonym z paklitakselem, docetakselem lub inhibitorem aromatazy:

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.

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

3. Leczenie uogólnionego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną

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.

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.

5. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego

1) Zalecana dawka trastuzumabu do podawania

3.1 Wykaz badań przy kwalifikacji

- badanie immunohistochemiczne lub metodą hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji receptora HER2, obecność receptorów ER i PGR);
- morfologia krwi z rozmazem;
- poziom kreatyniny;
- poziom AlAT;
- poziom AspAT;
- stężenie bilirubiny;
- USG jamy brzusznej;
- RTG - klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian);
- scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej);
- EKG, badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca);
- konsultacja kardiologiczna.

3.2 Monitorowanie leczenia

Badanie przeprowadzane co 3 tygodnie:

- morfologia krwi z rozmazem;
- poziom kreatyniny;
- poziom AlAT;
- poziom AspAT;
- stężenie bilirubiny.

Badania przeprowadzane co trzy podania trastuzumabu:

- USG jamy brzusznej;
- RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej

jakiegokolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji.

3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną

3.1 Kryteria kwalifikacji

- 1) histologiczne rozpoznanie raka piersi z przerzutami (IV stopień) - (dla trastuzumabu i lapatynibu z kapecytabiną);
- 2) udokumentowane niepowodzenie chemioterapii z użyciem antracyklin lub z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin (dla trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z lekiem o działaniu cytotoksycznym);
- 3) udokumentowane niepowodzenie leczenia z użyciem przynajmniej 2 schematów chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów (dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii);
- 4) udokumentowana progresja po uprzednim leczeniu trastuzumabem jest kryterium włączenia do leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną;
- 5) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
- 6) stan sprawności 0-2 wg WHO;
- 7) prawidłowe wskaźniki czynności nerek;
- 8) prawidłowe wskaźniki czynności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz to znaczy do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych);
- 9) prawidłowe wskaźniki czynności szpiku;
- 10) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i

podskórnego to 600 mg podawane co 3 tygodnie.

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

3) Powyższy schemat stosuje się:

a) w monoterapii

lub

b) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy.

4) Leczenie trastuzumabem do podawania podskórnego trwa do czasu:

a) wystąpienia progresji choroby

lub

b) wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.

5) Podawanie trastuzumabu może zostać zmodyfikowane zgodnie z zasadami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zależności od wartości frakcji wyrzutowej lewej komory serca.

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

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 pertuzumab.

(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:

badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;

- 11) nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z zaawansowanym nowotworem;
- 12) wykluczenie ciąży.

Niezasadnione jest włączanie do leczenia trastuzumabem w ramach leczenia przerzutowego raka piersi świadczeniobiorców, u których zastosowano ten lek w leczeniu adjuwantowym raka piersi.

4. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego:

4.1 Kryteria kwalifikacji:

- 1) histologiczne rozpoznanie raka piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania);
- 2) udokumentowana nadekspresja HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);
- 3) wcześniejsze leczenie:
 - 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 inhibi-

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 paklitaksemem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem cytostatyku),
 - poziom kreatyniny,
 - poziom ALAT,
 - poziom AspAT,
 - stężenie bilirubiny,

2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące:

- 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 docetaksemem

5.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:

- 1) badanie immunohistochemiczne i/lub metodą hybrydyzacji in situ receptorowego białka HER2 lub amplifikacji genu HER2);

torem aromatazy;

- 4) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu do podawania podskórnego) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;
- 5) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek;
- 6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (u chorych bez przerzutów do wątroby wzrost aktywności transaminaz nie może przekraczać 3-krotności górnej granicy normy);
- 7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;
- 8) nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z zaawansowanym nowotworem;
- 9) stan sprawności 0-2 wg WHO;
- 10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Nieuzasadnione jest włączenie do leczenia trastuzumabem jako jedynym lekiem anty-HER2, w ramach leczenia przerzutowego raka piersi świadczeniobiorców, u których zastosowano ten lek w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym 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

- 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

- 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 ALAT;
 - d) oznaczenie aktywności AspAT;
 - e) oznaczenie stężenia bilirubiny.

nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji;

7) wcześniejsze stosowanie trastuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym.

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

1. uogólnionym lub

2. miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania.

5.1 Kryteria kwalifikacji

1) potwierdzony histologicznie:

a) rak piersi uogólniony lub

b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania;

2) nadekspresja receptorowego białka HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ);

3) obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej lub ocenialnej;

4) stan sprawności 0-1 według WHO;

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

6) brak przeciwwskazań (w tym dotyczących wyników badań laboratoryjnych) do zastosowania docetakselu

5.2 Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie skojarzone pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji

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 nadziei 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.

choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.

Chore powinny otrzymać przynajmniej 6 cykli docetakselu, wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację.

Jeżeli leczenie docetakselem zostanie przerwane z powodu toksyczności leczenie pertuzumabem i trastuzumabem może być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań istotnym znaczeniu klinicznym.

5.3 Kryteria uniemożliwiające udział w programie:

- 1) nadwrażliwość na trastuzumab, pertuzumab lub substancje pomocnicze
- 2) nasiloną duszność spoczynkową związaną z zaawansowaniem nowotworu lub innymi chorobami;
- 3) niewydolność sercowo-naczyniowa i nadciśnienie tętnicze nie poddające się leczeniu farmakologicznemu;
- 4) stan sprawności 2-4 według WHO;
- 5) ciąża i karmienie piersią;
- 6) stosowanie w przeszłości z powodu uogólnionego raka piersi chemioterapii lub terapii przeciw-HER2;
- 7) przebyte leczenie uzupełniające trastuzumabem, jeżeli okres od zakończenia terapii trastuzumabem do nawrotu raka piersi jest krótszy niż 12 miesięcy;
- 8) obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym potwierdzonych wynikami badania obrazowego wykonanego w sytuacji wystąpienia klinicznych wskazań;
- 9) inne poważne współistniejące choroby uniemożliwiające przeprowadzenie leczenia.

6. Wyłączenie z programu:

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

- c) stan sprawności 3 - 4 według WHO,
 - d) progresja choroby w trakcie stosowania leku:
 - wystąpienie nowych zmian nowotworowych
 - lub
 - stwierdzenie progresji istniejących zmian - zwiększenie o przynajmniej 20% najmniejszego wymiaru istniejącej zmiany pojedynczej lub sumy najdłuższych wymiarów w przypadku mnogich zmian,
 - e) niewydolność krążenia i niewydolność wieńcowa oraz niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,
 - f) ciąża.
- 3) Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego
- 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
- 4) Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego
- 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.

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

Kryteria zakończenia udziału w programie:

- a) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥ 3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem docetakselem);
 - b) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia;
 - c) ciąża.
-

[Redacted Table Content]

[Redacted text block]

1)

[Redacted text block]




[Redacted text block]

3.3. Wkład autorów w opracowanie raportu



Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

3.4. Spis tabel

Tabela 1. Podział raka piersi wg klasyfikacji ICD-10 (ICD-10).	3
Tabela 2. Czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi (Szewczyk 2011).	3
Tabela 3. Klasyfikacja histologiczna raków piersi (PUO 2014).	3
<i>Tabela 4. Podtypy immunohistochemiczne raka piersi (PUO 2014 wg zaleceń konferencji St Gallen 2013, St Gallen 2015).</i>	<i>3</i>
<i>Tabela 5. Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC w raku piersi (Wolff 2014).</i>	<i>3</i>
<i>Tabela 6. Ocena amplifikacji genu HER2 wg wytycznych ASCO/CAP (Wolff 2014).</i>	<i>3</i>
Tabela 7. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania (Krzemieniecki 2017). ..	3
Tabela 8. Klasyfikacja cTNM raka piersi zgodnie z klasyfikacją TNM z uwzględnieniem 8. rewizji z 2017 roku (Krzemieniecki 2017).	3
Tabela 9. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (rewizja 8. TNM z 2017 r.) (Krzemieniecki 2017).	3
Tabela 10. Stopień złośliwości histologicznej wg klasyfikacji Blooma-Richardsona-Scarfa (PUO 2014). 3	3
Tabela 11. Podsumowanie czynników prognostycznych i predykcyjnych w raku piersi (Cianfrocca 2004).	3
Tabela 12. Prognostyczny indeks Nottingham (Dixon 2012).	3
Tabela 13. Porównanie standaryzowanych współczynników zapadalności i umieralności na raka piersi z 1990 i 2012 roku.	3
Tabela 14. Dane epidemiologiczne dot. raka piersi w Europie (WCRFI 2015, GLOBOCAN 2012, IARC 2012).	3
Tabela 15. Koszty leczenia raka piersi w zależności od stadium zaawansowania (Blumen 2016).	3
Tabela 16. Absencja chorobowa chorych z rozpoznaniem ICD-10 C50 (ZUS 2017).	3
Tabela 17. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania C50 (ZUS 2017).	3
Tabela 18. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem piersi (ZUS 2017).	3
Tabela 19. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania C50 (ZUS 2017).	3
Tabela 20. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu chorób piersi złośliwych (J08) (NFZ 2017).	3
Tabela 21. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu raka piersi miejscowo zaawansowanego (PUO 2014).	3
Tabela 22. Schematy leczenia chemioterapeutycznego w postępowaniu z zaawansowanym rakiem piersi (PUO 2014).	3
Tabela 23. Podsumowanie refundowanych schematów leczenia w ramach programu lekowego "Leczenie raka sutka (ICD-10 C50)" (MZ 26/02/2018).	3

Tabela 24. System klasyfikacji poziomu rekomendacji (ESO 2016).....	3
Tabela 25. Postępowanie w zależności od statusu receptorowego guza (ESO 2016).....	3
Tabela 26. Oxford Levels of Evidence (LOE) (AGO 2017).	3
Tabela 27. Oxford Grade of Recommendation (GR) (AGO 2017).....	3
Tabela 28. AGO Grades of Recommendation (AGO 2017).....	3
Tabela 29. Zalecane leczenie przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego w poszczególnych liniach leczenia (AGO 2017).	3
Tabela 30. Wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do terapii trastuzumabem emtanzyną.	3
	3
	3
	3
Tabela 34. Opis ocenianej interwencji – Kadcyla (trastuzumabu emtanzyny).....	3
Tabela 35. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla Kadcylu (trastuzumab emtanzyna).	3
<i>Tabela 36. Schemat PICOS.</i>	3
Tabela 37. Opis komparatora – Xeloda (kapecytabina)	3
Tabela 38. Opis komparatora – Tyverb (lapatynib).....	3
Tabela 39. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka piersi (2. i dalsze linie) (MZ 26/02/2018).	3
Tabela 40. Aktualnie obowiązujący program lekowy "Leczenie raka piersi (ICD-10 C.50)" (MZ 26/02/2018).	3

3.5. Spis wykresów

Wykres 1. Strategia leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi (PUO 2014).	3
Wykres 2. Schemat postępowania w leczeniu systemowym zaawansowanego raka piersi (PUO 2014).	3
Wykres 3. Leczenie zaawansowanego raka piersi HER2+ (ASCO 2014).	3
Wykres 4. Leczenie systemowe nawrotu choroby lub IV stadium raka piersi (NCCN 2017).	3
	3
	3