



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności finansowania
programu lekowego B.9. Leczenie raka piersi oraz
B.9.a. Przedoperacyjne leczenie raka piersi
transtuzumabem i pertuzumabem w ramach jednego,
uwspólnionego programu lekowego**

Opracowanie nr: OT.4320.19.2019

Data ukończenia: 25 września 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APTA	American Physical Therapy Association
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
EFNS	European Federation of Neurological Societies
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
NSW Health	New South Wales Ministry of Health
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	7
3. Problem zdrowotny	9
4. Ocena proponowanych zmian – opinie eksperckie oraz informacje z ChPL	12
5. Źródła.....	17
6. Załączniki.....	18

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

06.09.2019 r.
PLR.4604.1037.2019.MO

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena dotycząca zasadności finansowania programu lekowego:

- B.9. Leczenie raka piersi,
- B.9.a. Przedoperacyjne leczenie raka piersi transtuzumabem i pertuzumabem

w ramach jednego, uwspólnionego programu lekowego.

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

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 06.09.2019 r., znak PLR.4604.1037.2019.MO (data wpływu do AOTMiT 06.09.2019 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczącej zasadności finansowania programu lekowego B.9. Leczenie raka piersi oraz programu B.9.a. Przedoperacyjne leczenie raka piersi trastuzumabem i pertuzumabem w ramach jednego, uwspólnionego programu lekowego.

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

W poniższej tabeli przedstawiono proponowane zmiany w zakresie wprowadzenie uwspólnionego programu lekowego B.9. Leczenia raka piersi, na którego składać się będzie połączenie aktualnie obowiązujących (zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r.) programów lekowych B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C50) i B.9.a. Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50).

Tabela 1. Zmiany wprowadzone do programu

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana
1.	<p>ŚWIADCZENIOBIORCY</p> <p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>4) Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem to</p>	<p>ŚWIADCZENIOBIORCY</p> <p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>4) Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią to</p>
2.	<p>ŚWIADCZENIOBIORCY</p> <p>Brak zapisu w programie B.9.a.</p>	<p>ŚWIADCZENIOBIORCY</p> <p>6. Wyłączenie z programu</p> <p>6.2 Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>a) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥ 3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem cytotatykami);</p> <p>b) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia;</p> <p>c) ciąża.</p>
3.	<p>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</p> <p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem</p> <p>1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych -zgodnie z ChPL.</p> <p>2. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem</p> <p>1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z ChPL</p> <p>3. Leczenie uogólnionego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>Dawkowanie lapatynibu i kapecytabiny zgodnie z ChPL.</p> <p>4. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem</p> <p>Dawkowanie pertuzumabu, trastuzumabu, docetakselu, kryteria i sposób modyfikowania dawki leków oraz zasady czasowego wstrzymania podawania, leków w programie zgodnie z ChPL pertuzumabu.</p> <p>5. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub pa bocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem</p>	<p>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</p> <p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem</p> <p>1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z aktualną ChPL.</p> <p>2. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem</p> <p>1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z aktualną ChPL</p> <p>3. Leczenie uogólnionego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>Dawkowanie lapatynibu i kapecytabiny zgodnie z aktualną ChPL.</p> <p>4. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem</p> <p>Dawkowanie pertuzumabu, trastuzumabu, docetakselu, kryteria i sposób modyfikowania dawki leków oraz zasady czasowego wstrzymania podawania, leków w programie zgodnie z aktualną ChPL pertuzumabu.</p> <p>5. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub pa bocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem</p>

	Dawkowanie palbocykl bu i rybocyklibu w programie oraz modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z <u>aktualna na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją Charakterystyka Produktów Leczniczych.</u>	palbocykl bem w skojarzeniu z fulwestranem Dawkowanie pa bocyklibu i rybocyklibu w programie oraz modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z <u>aktualna ChPL.</u>
3.	(Program B.9.a) ŚWIADCZENIOBIORCY 1.3. Określenie czasu leczenia w programie: Leczenie skojarzone pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią powinno obejmować od 3 do 6 cykli leczenia a wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację. Po zabiegu operacyjnym powinno być kontynuowane leczenie uzupełniające trastuzumabem (tak, aby łącznie z leczeniem przedoperacyjnym z pertuzumabem obejmowało ono 18 cykli lub rok aktywnej terapii) - zgodnie z wytycznymi Programu Lekowego Leczenie Raka Piersi (B.9) punkt Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem	Brak zapisu w proponowanym programie
4.	(Program B.9.a) BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU 1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią 1.1 Wykaz badań przy kwalifikacji: l) badanie ECHO <u>lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca).</u>	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU 1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią 1.1 Wykaz badań przy kwalifikacji: l) badanie ECHO <u>lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca).</u>

3. Problem zdrowotny

Definicja

Rak piersi/sutka jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Źródło: Szczeklik 2018

Obraz kliniczny

Typowe objawy przedmiotowe i podmiotowe:

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

Źródło: Szczeklik 2018

Etiologia i patogeneza

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

1. wiek – wzrost zachorowalności > 35 r.ż, szczyt w grupie wiekowej 50-70 lat
2. czynniki genetyczne:
 - a) występowanie raka piersi w rodzinie (dotyczy ok. 10% chorych), szczególnie u krewnych 1. stopnia. Ryzyko wzrasta jeszcze bardziej, jeśli zachorowania u krewnych wystąpiły przed 35. rż.
 - b) rak piersi uwarunkowany genetycznie – może współwystępować także inny nowotwór: rak jajnika, trzonu macicy, gruczołu krokowego lub jelita grubego. Za przyczynę uznaje się mutację genów *BRAC1*, *BRAC2* i *TP53*. U nosicieli tych mutacji ryzyko zachowania na raka piersi w ciągu całego życia sięga 50-85%.
3. czynniki hormonalne:
 - a) endogenne – wczesna pierwsza miesiączka lub późna menopauza (>55 rż.), brak potomstwa lub późne macierzyństwo (>30 rż.);
 - b) egzogenne – doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny, długotrwała hormonalna terapia zastępcza.
4. otyłość (zwłaszcza u kobiet po menopauzie) i brak aktywności fizycznej;
5. choroby proliferacyjne;
6. wcześniejszy rak jednej piersi zwiększa istotnie ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi;
7. dieta (zwiększenie ryzyka u kobiet spożywających najwięcej tłuszczów zwierzęcych oraz pijących alkohol);
8. spożywanie alkoholu w nadmiernych ilościach.

Źródło: Szczeklik 2018

Diagnostyka

Podejrzenie nowotworu wysuwa się na podstawie stwierdzenia guzka w piersi lub zmiany skórnej, często przez samą chorą, albo nieprawidłowej zmiany w mammografii wykonanej w ramach badań przesiewowych. Rozpoznanie potwierdza się badaniem histologicznym materiału pobranego metodą biopsji gruboigłowej; rzadziej stosuje się biopsję cienkoigłową lub ocenę cytologiczną.

Inne badania pomocnicze (laboratoryjne i obrazowe) mają na celu określenie stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej przed rozpoczęciem leczenia:

1. Mammografia – podstawowe badanie służące do rozpoznania raka piersi;
2. USG – zwykle stanowi uzupełnienie mammografii;
3. MR – badanie o największej (ok. 95%) czułości, nie ma ostatecznie ustalonego miejsca w standardowym postępowaniu diagnostycznym, z wyjątkiem kobiet należących do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka zachowania na raka piersi (np. mutacja genów *BRAC1* lub *BRAC2*), a także u kobiet z podejrzeniem raka piersi poddanych w przeszłości zabiegom plastycznym dotyczącym piersi (np. implantacja protezy);
4. Badanie patomorfologiczne – klasyfikacja histologiczna raka piersi (raki przedinwazyjne ok. 20% oraz raki inwazyjne, naciekające ok. 80%);
5. Badania molekularne – pozwalają wyróżnić główne podtypy raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER2+ Nieluminalny oraz bazalny („potrójnie ujemny”)
6. Badania laboratoryjne – markery surowicze (mp. CA 15-3 lub CEA).

Źródło: Szczeklik 2018

Leczenie

Leczenie operacyjne

1. Mastektomia – powszechnie stosowanym zabiegiem operacyjnym jest zmodyfikowana radykalna mastektomia (sposobem Maddena), polegająca na amputacji piersi wraz z węzłami chłonnymi pachy, bez usuwania mięśnia piersiowego większego i mniejszego.
2. Operacja oszczędzająca – leczenie oszczędzające (ang. *breast conserving treatment* – BCT) polega na wycięciu guza nowotworowego w granicach tkanek zdrowych oraz węzłów chłonnych pachy. Wszystkie zabiegi BCT muszą być uzupełnione pooperacyjną radioterapią piersi, a w części przypadków leczeniem systemowym.
3. Operacje paliatywne – zabiegi paliatywne wykonuje się w wybranych przypadkach uogólnionego raka piersi, takich jak wznowa w ścianie klatki piersiowej lub ucisk rdzenia kręgowego, przy przewidywanym co najmniej kilkumiesięcznym czasie przeżycia.

Radioterapia

Najczęściej stosuje się radioterapię pooperacyjną (uzupełniającą) w miejscowo zaawansowanych stadiach nowotworu, gdy nie ma pewności co do doszczętności resekcji oraz w fazie wczesnej choroby po wykonaniu zabiegu operacyjnego.

Leczenie systemowe

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

Rehabilitacja

Źródło: Szczeklik 2018

Rokowanie

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

Źródło: Szczekliak 2018

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

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

Cecha T:

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

Cecha N:

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

Cecha M:

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

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

4. Ocena proponowanych zmian – opinie eksperckie oraz informacje z ChPL

Niniejsze opracowanie dotyczy oceny proponowanych zmiany w zakresie wprowadzenia programu lekowego leczenia raka piersi B.9, na którego składać się będzie połączenie aktualnie obowiązujących (zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r.) programów lekowych B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C50) oraz B.9.a. Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50).

Zakres opracowania uwzględnia charakterystyk produktów leczniczych Perjeta (pertuzumab) oraz Kanjinti (trastuzumab), a także opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję w ramach opracowania raportu nr OT.4320.12.2018.

W poniższej tabeli zestawiono proponowane zmiany w zakresie wprowadzenia programu lekowego B.9. Leczenia raka piersi, na którego składać się będzie połączenie aktualnie obowiązujących (zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r.) programów lekowych B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C50) oraz B.9.a. Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50). W poniższej tabeli przedstawiono informacje odnośnie poszczególnych propozycji zmian.

Tabela 3. Ocena proponowanych zmian w zapisach programu lekowego B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)

Numer zmiany	Obecny zapis	Proponowana zmiana	Opinie ekspertów	ChPL
1.	<p>ŚWIADCZENIOBIORCY</p> <p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>4) Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem to</p>	<p>ŚWIADCZENIOBIORCY</p> <p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>4) Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią to</p>		<p>Zgodnie z ChPL Perjeta (pertuzumab) „W leczeniu neoadjuwantowym produkt Perjeta powinien być podawany przez 3–6 cykli w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią jako część pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi.”</p>
2.	<p>ŚWIADCZENIOBIORCY</p> <p>Brak zapisu w programie B.9.a.</p>	<p>ŚWIADCZENIOBIORCY</p> <p>6. Wyłączenie z programu</p> <p>6.2 Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>a) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥ 3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem cytostatykami);</p> <p>b) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia;</p>		<p>Produkt leczniczy, Perjeta (pertuzumab) zgodnie z ChPL „nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji”</p>

Numer zmiany	Obecny zapis	Proponowana zmiana	Opinie ekspertów	ChPL
		<u>c) ciąża.</u>		
3.	<p>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</p> <p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem</p> <p>1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych - zgodnie z ChPL.</p> <p>2. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem</p> <p>1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z ChPL</p> <p>3. Leczenie uogólnionego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>Dawkowanie lapatynibu i kapecytabiny zgodnie z ChPL.</p> <p>4. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem</p> <p>Dawkowanie pertuzumabu, trastuzumabu, docetakselu, kryteria i sposób modyfikowania dawkowania leków oraz zasady czasowego wstrzymania podawania, leków w programie zgodnie z ChPL pertuzumabu.</p> <p>5. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklidem lub rybocyklidem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklidem w skojarzeniu z fulwestrantem</p> <p>Dawkowanie palbocyklidu i rybocyklidu</p>	<p>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</p> <p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem</p> <p>1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z <u>aktualną</u> ChPL.</p> <p>2. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem</p> <p>1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z <u>aktualną</u> ChPL</p> <p>3. Leczenie uogólnionego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>Dawkowanie lapatynibu i kapecytabiny zgodnie z <u>aktualną</u> ChPL.</p> <p>4. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem</p> <p>Dawkowanie pertuzumabu, trastuzumabu, docetakselu, kryteria i sposób modyfikowania dawkowania leków oraz zasady czasowego wstrzymania podawania, leków w programie zgodnie z <u>aktualną</u> ChPL pertuzumabu.</p> <p>5. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklidem lub rybocyklidem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklidem w skojarzeniu z fulwestrantem</p> <p>Dawkowanie palbocyklidu i rybocyklidu</p>		

Numer zmiany	Obecny zapis	Proponowana zmiana	Opinie ekspertów	ChPL
	w programie oraz modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z <u>aktualna na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją Charakterystyka Produktów Leczniczych.</u>	w programie oraz modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z <u>aktualną ChPL.</u>		
4.	<p>(Program B.9.a)</p> <p>ŚWIADCZENIOBIORCY</p> <p>1.3. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie skojarzone pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią powinno obejmować od 3 do 6 cykli leczenia a wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację.</p> <p>Po zabiegu operacyjnym powinno być kontynuowane leczenie uzupełniające trastuzumabem (tak, aby łącznie z leczeniem przedoperacyjnym z pertuzumabem obejmowało ono 18 cykli lub rok aktywnej terapii) - zgodnie z wytycznymi Programu Lekowego Leczenie Raka Piersi (B.9) punkt Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem</p>	Brak zapisu w proponowanym programie		<p>Zgodnie z ChPL Perjeta (pertuzumab) „W leczeniu neoadjuwantowym produkt Perjeta powinien być podawany przez 3–6 cykli w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią jako część pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi.</p> <p>W leczeniu adjuwantowym produkt leczniczy Perjeta należy podawać w skojarzeniu z trastuzumabem łącznie przez jeden rok (do 18 cykli lub do nawrotu choroby, bądź do wystąpienia niepoddającej się leczeniu toksyczności, w zależności co wystąpi pierwsze) jako część pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi oraz niezależnie od czasu leczenia chirurgicznego. Leczenie powinno obejmować standardową chemioterapię opartą na antracyklinach i (lub) taksanach. Podawanie produktu Perjeta i trastuzumabu należy rozpocząć w 1. dniu pierwszego cyklu zawierającego taksan i kontynuować nawet po zakończeniu chemioterapii.”</p>
5.	<p>(Program B.9.a)</p> <p>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</p> <p>1. Leczenie przedoperacyjne</p>	<p>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</p> <p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i</p>	<p>W opinii Krystyny Wechmann Prezes Zarządu Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych: „W ośrodkach onkologicznych nie ma możliwości wykonywania badania MUGA. Jedynym wykonywanym</p>	<p>Zgodnie z ChPL Kanjinti (trastuzumab): „Wszyscy kandydaci do leczenia produktem KANJINTI, a zwłaszcza osoby uprzednio leczone antracyklinami i cyklofosfamidem, powinny zostać poddane ocenie wyjściowej czynności</p>

Numer zmiany	Obecny zapis	Proponowana zmiana	Opinie ekspertów	ChPL
	<p>(neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>1.1 Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <p>l) badanie ECHO <u>lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca).</u></p>	<p>chemioterapią</p> <p>1.1 Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <p>l) badanie ECHO <u>lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca).</u></p>	<p>jest badanie ECHO”.</p> <p>W opinii dr n. med. Beata Jagielska</p> <p>Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej: „Podstawowym badaniem dla oceny frakcji wyrzutowej oraz frakcji skurczowej serca powinno być badanie Echo serca (2d i 3d). Badanie jest ogólnodostępne, nie ma takich ograniczeń jak ograniczenia wynikające z badań scyntygrafii, które powinno być dedykowane wyłącznie o przesłanki kliniczne.”</p> <p>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej zwrócił uwagę, że: „Oba badania (ECH i MUGA) mają podobną wartość w monitorowaniu chorych pod względem powikłań sercowo – naczyniowych podczas stosowania trastuzumabu przy znacznie większej dostępności echokardiografii.”</p> <p>W opinii dr. n. med. Wiesława Bała Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej: „Jedną z przesłanek za usunięciem badania MUGA może być niska dostępność do tego badania i niska częstość jego wykonywania. W moim Ośrodku sporadycznie korzystamy z tego badania. Nie widzę powodów do usunięcia badania MUGA jako alternatywy dla echokardiografii”.</p>	<p>serca obejmującej wywiad lekarski, badanie fizykalne, elektrokardiogram (EKG), echokardiogram, i (lub)</p> <p>badanie izotopowego bramkowania serca (MUGA) lub rezonans magnetyczny (MRI).</p> <p>Kontrola chorych może pomóc w określeniu pacjentów, u których dochodzi do zaburzeń czynności serca. Ocena kardiologiczną należy przeprowadzać na początku, a następnie powtarzać ją co 3 miesiące w trakcie terapii oraz co 6 miesięcy po zakończeniu leczenia przez 24 miesiące od podania ostatniej dawki produktu KANJINTI.</p>

MUGA ang. Multi Gated Acquisition Scan

Proponowane zmiany w zakresie wprowadzenia programu lekowego B.9 „Leczenia raka piersi (ICD-10 C50)”.

Zmiana nr 1 – w ChPL Perjeta (pertuzumab) występuje informacja o konieczności stosowania w leczeniu neoadjuwantowym pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią jako części pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi.

Zmiana nr 2 – w ChPL Perjeta odnaleziono informacje, że produkt ten nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Znajduje również uzasadnienie dodanie zapisu o karmieniu piersią jako kryterium wyłączenia z programu. W ChPL Perjeta odnaleziono informacje, że „ze względu na to, że ludzka IgG jest wydzielana z mlekiem ludzkim, a ryzyko wchłaniania jej i negatywnego wpływu na zdrowie niemowlęcia jest nieznane, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać leczenie, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem leczniczym Perjeta dla kobiety”.

Ponadto w programie B.9.a jak i nowym proponowanym programie B.9 występuje zapis w punkcie: „Kryteria zakończenia udziału w programie (dot. leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z transtuzumabem i chemioterapią):

- a) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥ 3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem cytostatykiem);
- b) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia;
- c) okres ciąży i **karmienia piersią.**

Zmiana nr 3 – zmiana polega na doprecyzowaniu, że dawkowanie leków ma być zgodne z aktualnymi zapisami ChPL.

Zmiana nr 4 – zmiana polegająca na usunięciu punktu dotyczącego określenia czasu leczenia w programie (leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z transtuzumabem i chemioterapią). Analogiczna informacja została umieszczona w części SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE w punkcie 2. w proponowanym programie.

Zmiana nr 5 – według opinii ekspertów proponowane zmiany zapisów PL nie wydają się zasadne. Jedynym argumentem przemawiający za wykreśleniem badania MUGA jako alternatywy dla badania echokardiografii (podczas monitorowania chorych pod względem powikłań sercowo – naczyniowych) jest ograniczony dostęp do wykonania tego typu badania na co zwracają uwagę wszyscy eksperci.

W ChPL Kanijecti (trastuzumab) występuje informacja o konieczności monitorowania zaburzeń czynności serca podczas terapii przy pomocy: elektrokardiogramu (EKG), echokardiogramu, i (lub) badania izotopowego bramkowania serca (MUGA) lub rezonansu magnetycznego (MRI).

5. Źródła

- ChPL Kanijinti** Charakterystyka produktu leczniczego Kanijinti (rastuzumabu), data dostępu: 19.09.2019 r.
- ChPL Perjeta** Charakterystyka produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab), data dostępu: 19.09.2019 r.
- OT.4320.12.2018** Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, 18 lipca 2018 r.
- Szczelik 2018** Interna Szczelika 2018

6. Załączniki

Załącznik 1. B.9. Leczenie raka piersi

Załącznik 2. B.9.a. Przedoperacyjne leczenie raka piersi