



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Zmiana kategorii dostępności refundacyjnej
leku Ogivri (trastuzumabum)

Opracowanie analityczne AOTMiT

Nr: WS.4320.8.2019

Data ukończenia: 25 września 2019 r.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CISH	(<i>ang. chromogenic in situ hybridization</i>) chromogenna hybrydyzacja in situ
DCIS	(<i>ang. ductal carcinoma in situ</i>) rak przewodowy in situ
ER	(<i>ang. estrogen receptor</i>) receptor estrogenowy
FISH	(<i>ang. fluorescent in situ hybridization</i>) fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
HER	(<i>ang. human epidermal growth factor receptor</i>) ludzki receptor naskórkowego czynnika wzrostu
HTZ	hormonalna terapia zastępcza
Ki67	wskaźnik proliferacji
LABC	(<i>ang. locally advanced breast cancer</i>) miejscowo zaawansowany rak piersi
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LCIS	(<i>ang. lobular carcinoma in situ</i>) rak zrazikowy in situ
MBC	(<i>ang. metastatic breast cancer</i>) przerzutowy rak piersi
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIK	Najwyższa Izba Kontroli
PR, PgR	(<i>ang. progesterone receptor</i>) receptor progesteronowy
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
Rozporządzenie MZ ws. raportu	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 grudnia 2014 r. w sprawie sposobu i procedury przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2014 r., poz. 1849)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
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 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.)
UDH	(<i>ang. usual ductal hyperplasia</i>) wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.)
WHO	(<i>ang. World Health Organization</i>) Światowa Organizacja Zdrowia
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Podsumowanie	5
3. Przedmiot i historia zlecenia	7
4. Problem decyzyjny	8
4.1. Problem zdrowotny.....	8
4.2. Oceniana technologia medyczna	11
4.2.1. Charakterystyka ocenianej technologii medycznej.....	11
4.2.2. Programy lekowe leczenia raka piersi	14
4.2.3. Następstwa zmiany dostępności refundacyjnej leku	19
5. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia	20
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	20
5.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	22
6. Piśmiennictwo	25
7. Załączniki.....	26
7.1. Wytyczne w zakresie schematów leczenia	26

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

10.09.2019 r. znak pisma: PLR.4604.1059.2019.MO

Wnioskowana technologia:

Lek: Ogivri (trastuzumabum) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji: 150 mg, 1 fiolka proszku 15 ml, kod EAN: 05901797710415.

Wnioskowane wskazanie: rak piersi (ICD-10 C50).

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej: zamiana kategorii dostępności refundacyjnej z: lek stosowany w ramach programu lekowego na kategorię: lek stosowany w ramach chemioterapii.

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)
 - usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31 e - f ustawy o świadczeniach)
 - realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach)
-

Wnioskodawca (pierwotny):

Mylan S.A.S. 117 Allée des Parcs 69800 Saint-Priest Francja

Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:

Mylan S.A.S. 117 Allée des Parcs 69800 Saint-Priest Francja

2. Podsumowanie

Niniejszy dokument dotyczy zlecenia Ministra Zdrowia w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa AOTMiT odnośnie zmiany dostępności refundacyjnej leku Ogivri (trastuzumabum) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji: 150 mg, 1 fiolka proszku 15 ml, kod EAN: 05901797710415 z: lek stosowany w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” na: lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym – leczenie raka piersi.

W Polsce rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet, stanowi około 22% wszystkich zachorowań i około 14% zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Zachorowalność na ten nowotwór stale wzrasta. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2015 r. odnotowano ponad 18 tys. nowych zachorowań, podczas gdy w 2010 roku 15,7 tys. nowych przypadków.¹ Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania jest starszy wiek (wzrost zachorowalności >35 r.ż., szczyt zachorowalności 50-70 lat), a w dalszej kolejności: pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi (zwłaszcza w młodszym wieku) oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2)². Do najważniejszych czynników o znaczeniu rokowniczym należą: wielkość guza; typ histologiczny raka i jego stopień złośliwości; obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami; stan ER (receptor estrogenowy) i PR (receptor progesteronowy); naciekanie okółoguzowych naczyń chłonnych i żylnych; stan HER2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2); wskaźnik proliferacji Ki67 oraz podtyp biologiczny (ang. intrinsic subtype).

Szczególnie agresywną postacią nowotworu jest HER2 dodatni rak piersi, który szybko się rozwija i częściej daje przerzuty do węzłów chłonnych. Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu *HER2* (nazywane cechą HER2+) dawniej stanowiły niekorzystny czynnik rokowniczy. Po wprowadzeniu leczenia anty-HER2 rokowanie jest co najmniej porównywalne z rakami HER2-. Szacuje się, że około 20-30% przypadków raka piersi wykazuje nadekspresję receptora HER2.³

Trastuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko receptorowi HER2 i hamuje proliferację ludzkich komórek nowotworowych, które wykazują nadekspresję tego receptora.⁴ W Polsce trastuzumab jest dostępny w ramach programów lekowych „Leczenie raka piersi”, do terapii przed- i pooperacyjnej oraz do leczenia choroby przerzutowej, w dwóch formach podania leku: dożylniej i podskórnej. Dożylna forma podania leku jest dostępna w programie od 1 lipca 2012 r., forma podskórna od 1 lipca 2016 r. (Tabela 9.). Od momentu wygaśnięcia ochrony patentowej leku oryginalnego w formie dożylniej, w ramach programu lekowego refundowane są także leki generyczne, w tym m.in. Ogivri (trastuzumabum) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji: 150 mg, 1 fiolka proszku 15 ml (włączenie do programu 1 lipca 2019 r.).

Przeniesienie leku z programu lekowego do katalogu substancji czynnych stosowanych podczas chemioterapii związane jest z konsekwencjami utraty ścisłej kontroli nad jego użyciem. Programy lekowe szczegółowo określają wymogi formalne, które muszą zostać spełnione przez świadczeniodawców w celu realizacji umów z NFZ o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w tym zakresie. Decyzja o włączeniu pacjenta do programu zostaje podjęta zgodnie ze ściśle określonymi kryteriami kwalifikowania i zakończenia terapii. Leczenie odbywa się według opisu programu i jest monitorowane w odpowiedni sposób. Kryteria włączenia do programu, oprócz wskazań rejestracyjnych, zawierają często dodatkowe warunki kliniczne, które pacjenci muszą spełnić, aby móc skorzystać z terapii. Programy lekowe stosowane są jako najbardziej kontrolowana forma refundacji zapewniająca dostęp do innowacyjnych oraz kosztownych substancji czynnych, które nie są finansowane w ramach innych świadczeń gwarantowanych. Ich prowadzenie związane jest z wykonywaniem przez świadczeniodawców wielu czynności administracyjnych oraz ścisłą kontrolą NFZ. Oprócz wprowadzania danych do dokumentacji medycznej pacjentów, warunkiem rozliczenia kosztów leku stosowanego w ramach programu lekowego oraz kosztów związanych z nim świadczeń opieki zdrowotnej jest prawidłowe i terminowe uzupełnianie rejestru Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT). Programy lekowe prowadzone są w około co czwartym ośrodku klinicznym udzielającym świadczeń gwarantowanych z zakresu

¹ Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty/>, [dostęp: 20.09.2019].

² P. Gajewski (red.), Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2018, s. 2334.

³ Z. Mitri, T. Constantine, R. O'Regan, „The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy, Chemother Res Pract., 2012:743193.

⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla Ogivri 150 mg, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ogivri-epar-product-information_pl.pdf, [dostęp: 19.09.2019].

chemioterapii w Polsce.⁵ Zmiana dostępności refundacyjnej leku może zwiększyć liczbę podmiotów realizujących świadczenia z jego wykorzystaniem w ramach katalogu chemioterapii. Konsekwencją zmian mogłoby być także zwiększenie liczby pacjentów, którzy ze względu na kryteria kwalifikacji do programu lekowego nie zostali dotychczas objęci leczeniem. Transfer leku do katalogu chemioterapii mógłby ograniczyć koszty związane np. z obsługą programów lekowych.

Analizując liczbę pacjentów uczestniczących w programie lekowym z wykorzystaniem dożylniej i podskórnej formy podania trastuzumabu można zauważyć, że udział pacjentów leczonych dożylnie zaczął gwałtownie spadać po roku 2017. Należy przy tym zaznaczyć, że do lipca 2018 r. forma dożylna leku mogła być stosowana tylko w terapii adjuwantowej (pooperacyjnej). Ze względu na zmiany w programie lekowym raka piersi dotyczące możliwości stosowania formy dożylniej trastuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym, prognozowanie udziału liczby pacjentów leczonych dożylnie byłoby obarczone dużym błędem. W niniejszym opracowaniu dokonano analizy kosztów podania leku Ogivri w okresie jednego roku (52 tygodnie) na jednego pacjenta w dwóch wariantach zgodnie z ChPL, zakładając podanie leku w trybie jednodniowym szpitalnym lub ambulatoryjnym. W przypadku założenia podania Ogivri w ciągu jednego roku w trybie szpitalnym jednodniowym, przeniesienie leku z programu lekowego do chemioterapii mogłoby skutkować 5,6% obniżeniem kosztów dla podawania dawki podtrzymującej co tydzień i 2,2% obniżeniem kosztów dla podawania dawki podtrzymującej co trzy tygodnie. W przypadku założenia podania leku Ogivri w ciągu jednego roku w trybie ambulatoryjnym, przeniesienie leku z programu lekowego do chemioterapii może nie mieć wpływu na koszt, co związane jest z taką samą wartością punktową przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym. Dodatkowo obniżenie kosztu leczenia pacjenta w ramach katalogu chemioterapii może być związane z brakiem konieczności wykonywania badań diagnostycznych wymaganych w opisie programu lekowego. Kolejnym aspektem warunkującym koszt leczenia jest czas jego trwania. W niniejszym opracowaniu przedstawiono dane kosztowe dotyczące podania leku Ogivri w ciągu jednego roku. Taki czas stosowania terapii jest zgodny z wytycznymi dla leczenia okołoperacyjnego. W schemacie leczenia nawrotowego lub zaawansowanego raka piersi, czas trwania terapii nie jest określony, w związku z czym nie oszacowano kosztów leczenia lekiem Ogivri dla tej grupy pacjentów.

Leczenie w ramach programu lekowego dotyczy innowacyjnych i kosztownych substancji czynnych. Produkt leczniczy Ogivri jest lekiem odtwórczym, a substancja czynna trastuzumab stosowana jest od dłuższego czasu, w związku z czym ścisła kontrola stosowania leku może nie być koniecznym warunkiem jego dostępności. Ze względu na zmienność danych dotyczących liczby pacjentów przyjmujących lek dożylnie, która mogła wynikać ze zmian zachodzących w programie lekowym leczenia raka piersi, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, którzy mogliby zostać objęci leczeniem trastuzumabem do podania dożylnego w ramach chemioterapii. Równocześnie ze zmianą kategorii dostępności refundacyjnej leku Ogivri we wskazaniu klinicznym leczenie raka piersi, należałoby rozważyć przeniesienie środków finansowych do budżetu przeznaczanego na refundację leków stosowanych w ramach katalogu chemioterapii.

⁵ W. Rogowski, R. Zyśk, M. Krzakowski, Programy lekowe w onkologii. Jak optymalnie wykorzystać ich możliwości?, Onkologia w Praktyce Klinicznej – edukacja 2018, tom 4, nr 5, s. 321-333.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 05.09.2019, znak PLR.4604.1059.2019.MO (data wpływu do AOTMiT: 10.09.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 31 n pkt. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2019 r. poz. 1373, z późn. zm.) w sprawie dokonania zmiany decyzji numer R190412382/46W w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla leku Ogivri (trastuzumabum) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji: 150 mg, 1 fiolka proszku 15 ml, kod EAN: 05901797710415 o zmianę dostępności refundacyjnej zastosowany w ramach programu lekowego B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10: C50) na kategorię dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazanym określonym stanem klinicznym – leczenie raka piersi.

Tryb zlecenia

Zlecenie MZ z art. 31n ust.5 ustawy o świadczeniach.

Źródło: zlecenie MZ

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Rak piersi

ICD-10:

- C50 Nowotwór złośliwy piersi (sutka);
- C50.0 Nowotwór złośliwy (brodawka i otoczka brodawki sutkowej);
- C50.1 Nowotwór złośliwy (centralna część sutka);
- C50.2 Nowotwór złośliwy (ćwiartka górna wewnętrzna sutka);
- C50.3 Nowotwór złośliwy (ćwiartka dolna wewnętrzna sutka);
- C50.4 Nowotwór złośliwy (ćwiartka górna zewnętrzna sutka);
- C50.5 Nowotwór złośliwy (ćwiartka dolna zewnętrzna sutka);
- C50.6 Nowotwór złośliwy (część pachowa sutka);
- C50.8 Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice sutka);
- C50.9 Nowotwór złośliwy (sutek, nieokreślony).

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Rak piersi to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka gruczołu piersiowego. Rozwija się miejscowo w piersi i daje przerzuty do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu). Zaawansowany rak piersi oznacza miejscowo zaawansowanego raka piersi (III stadium zaawansowania) oraz przerzutowego raka piersi (ang. metastatic breast cancer, MBC) czyli uogólnionego, rozsiazonego raka piersi, w którym doszło już do przerzutów do organów odległych (IV stadium zaawansowania); najczęściej do płuc, wątroby, mózgu i kości. Miejscowo zaawansowany rak piersi (ang. locally advanced breast cancer, LABC) najczęściej jest nieoperacyjny, ale jest to rak, który nie dał przerzutów odległych.⁶

Według klasyfikacji nowotworów Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) zmiany rozrostowe związane ze strukturami gruczołowymi (nabłonkowymi) piersi – zrazikami i przewodami - obejmują:

- łagodne zmiany rozrostowe;
- wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe (ang. usual ductal hyperplasia, UDH);
- zmiany prekursorowe: rak przewodowy in situ (ang. ductal carcinoma in situ, DCIS), rak zrazikowy in situ (ang. lobular carcinoma in situ, LCIS);
- zmiany brodawkowe;
- naciekającego raka piersi.

Zaawansowanie nowotworu, oceniane przez patologa w badaniu mikroskopowym, ustalone jest w oparciu o klasyfikację pTNM (ang. pathological Tumor, Nodes, Metastases). Szczegółowy opis klasyfikacji pTNM przedstawiono poniżej. W kolejnej tabeli przedstawiono stopnie zaawansowania klinicznego raka piersi odpowiadające tej klasyfikacji. Zarówno w odniesieniu do DCIS, jak i raka naciekającego określa się ekspresję receptora estrogenowego (ER), a w przypadku naciekającego raka piersi — także ekspresję receptora progesteronowego (PR), stan HER2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2) i Ki67 (wskaźnik proliferacji). Na podstawie oceny ekspresji genów wyróżnia się 5 biologicznych podtypów raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER2, bazalny i „typu normalnej piersi”, które w praktyce klinicznej zastępuje się ich surogatami opartymi na rutynowo ocenianych kryteriach patologicznych.⁷

⁶ AOTMiT, Kompleksowa diagnostyka i leczenie nowotworów piersi (Breast Unit), Nr: WS.434.3.2017, 31.07.2018.

⁷ J. Jassem, M. Krzakowski, B. Bobek-Billewicz et al., Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027.

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi, Aktualizacja na dzień 14.02.2019

Tabela 1. Klasyfikacja pTNM raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (2017) (Zalecenia PTOK, 2019).

Cecha	Stopień	Objawy
pT	Tx	Nie można ocenić guza
	T0	Guz nieobecny
	Tis	Rak in situ; Tis (DCIS): rak przewodowy in situ; Tis (Paget): rak Pageta (bez raka naciekającego ani in situ w piersi)
	T1	Rak naciekający ≤ 20 mm
	T1mi	Rak mikronaciekający ≤ 1 mm
	T1a	Rak naciekający >1 mm i ≤ 5 mm
	T1b	Rak naciekający >5 mm i ≤ 10 mm
	T1c	Rak naciekający >10 mm i ≤ 20 mm
	T2	Rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm
	T3	Rak naciekający > 50 mm
	T4	Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nienaciekanie wyłącznie skóry właściwej)
	T4a T4b T4c T4d	Naciekanie ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych) Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego T4a+T4b Rak zapalny
	pN	Nx
N0		Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N0(i-) N0(i+) N0(mol-) N0(mol+)		Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) ≤ 0,2 mm lub < 200 komórek Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej) Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC
N1		Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
N1mi N1a N1b N1c		Mikroprzerzuty > 0,2 mm lub > 200 komórek w 1–3 węzłach chłonnych Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym > 2 mm) Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB) N1a + N1b
N2		Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych
N2a N2b		Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym > 2 mm) Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
N3		Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub w węźle nadobojczykowym lub > 3 pachowe i piersiowe wewnętrzne
N3a N3b N3c		Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub w węźle podobojczykowym (III piętro dołu pachowego) Pachowe > 3 i piersiowe wewnętrzne Przerzut w węźle nadobojczykowym
pM		M0
	M0(i+)	Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych ≤ 0,2 mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów
	M1	Przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

Źródło: J. Jassem, M. Krzakowski, B. Bobek-Billewicz et al., Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi, Aktualizacja na dzień 14.02.2019.

Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (Zalecenia PTOK, 2019).

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja TNM		
	Guz (Tumor)	Węły chłonne (Nodes)	Przerzuty (Metastases)
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja TNM		
	Guz (Tumor)	Węły chłonne (Nodes)	Przerzuty (Metastases)
IIIC	Każde T	N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Źródło: J. Jassem, M. Krzakowski, B. Bobek-Billewicz et al., Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi, Aktualizacja na dzień 14.02.2019.

HER-2

Receptor HER2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2) należy do rodziny HER, w skład której wchodzi cztery receptory: HER1, HER2, HER3 i HER4, a każdy z nich ma inną funkcję do spełnienia. HER2 to białko receptorowe, które jest zaangażowane w przekazywanie komórkom sygnałów związanych z kontrolą ich wzrostu i funkcjonowania. Onkogen HER2 koduje receptor transbłonowy o aktywności kinazy tyrozynowej. Istnieje ścisły związek pomiędzy amplifikacją tego genu i nadekspresją jego receptora a rokowaniem u chorych na raka piersi oraz odpowiedzią na leczenie.⁸ Określenie stanu HER2 jest konieczne u wszystkich pacjentek z rozpoznaniem naciekającego raka piersi lub w przypadkach nawrotu lub wznowy nowotworu. Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 jest niekorzystnym rokowniczo czynnikiem, a także czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi. HER2 jest wskazaniem do zastosowania terapii, do której zaliczany jest m.in. trastuzumab. W ocenie HER2 przy użyciu IHC (metoda immunohistochemiczna) stosuje się 4-stopniową skalę (0, 1+, 2+, 3+). Z klinicznego punktu widzenia wyniki 0 i 1+ określa się jako ujemne, a 3+ (silne całkowite wybarwienie błonowe w $\geq 10\%$ komórek raka naciekającego) – jako dodatnie. Ekspresja 2+ (słabe lub średnie całkowite wybarwienie błonowe w $\geq 10\%$ komórek raka naciekającego lub silne całkowite wybarwienie błonowe w $< 10\%$ komórek raka naciekającego) ma wartość graniczną (niejednoznaczną) i wymaga oceny liczby kopii genu HER2 metodą hybrydyzacji in situ (np. FISH – ang. fluorescent in situ hybridization, lub CISH – ang. chromogenic in situ hybridization).

Definiowanie problemu zdrowotnego

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy, wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.⁹

Epidemiologia i etiologia

W Polsce rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet, stanowi około 22% wszystkich zachorowań i około 14% zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Zachorowalność na ten nowotwór stale wzrasta. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2015 r. odnotowano ponad 18 tys. nowych zachorowań, podczas gdy w 2010 roku 15,7 tys. nowych przypadków.¹⁰

Dane KRN wskazują, że w Polsce zachorowalność na nowotwory złośliwe piersi w ciągu ostatnich trzech dekad wzrosła ponad 2-krotnie. W 2015 roku wyniosła 51,7 na 100 tys. ludności i miała najwyższą wartość wśród zachorowalności na nowotwory u kobiet. Szacuje się, że około 20-30% przypadków raka piersi wykazuje nadekspresję receptora HER-2.¹¹

Tabela 3. Zestawienie najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce w roku 2015 i 2016.

ICD-10	Typ nowotworu	Liczba zachorowań w 2015	Liczba zachorowań w 2016
C50	Nowotwór złośliwy sutka	18 106	18 615
C34	Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca	7 503	7 730
C44	Inne nowotwory złośliwe skóry	6 654	6 398
C54	Nowotwór złośliwy trzonu macicy	6 243	6 266
C18	Nowotwór złośliwy jelita grubego	5 073	5 119

Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

⁸ A. Kruczak, M. Rozmus-Piętoń, U. Marchwińska-Osika, Ocena statusu HER2 w raku piersi, Praca Poglądowa, Journal of Laboratory Diagnostics, 2009, 45(4):315-323.

⁹ P. Gajewski (red.), Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2018, s. 2334.

¹⁰ Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 20.09.2019].

¹¹ Z. Mitri, T. Constantine, R. O'Regan, The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy, Chemother Res Pract., 2012:743193.

Tabela 4. Zestawienie ilości zgonów na najczęściej występujące nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w roku 2015 i 2016.

ICD-10	Typ nowotworu	Ilość zgonów w 2015 r.	Ilość zgonów w 2016 r.
C34	Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca	7 475	7 635
C50	Nowotwór złośliwy sutka	6 319	6 493
C18	Nowotwór złośliwy jelita grubego	3 547	3 582
C56	Nowotwór złośliwy jajnika	2 768	2 639
C25	Nowotwór złośliwy trzustki	2 440	2 512

Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznaną. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest starszy wiek (wzrost zachorowalności >35 r.ż., szczyt zachorowalności 50-70 lat), a w dalszej kolejności: pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2)¹². Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować na podstawie różnych metod statystycznych, spośród których najbardziej znana jest skala ryzyka Gaila (ang. Gail model). Uwzględnia ona następujące czynniki: wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczba wcześniej wykonanych biopsji piersi, obecność atopowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek.

Rokowanie

Do najważniejszych czynników o znaczeniu rokowniczym należą: wielkość guza; typ histologiczny raka i jego stopień złośliwości; obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami; stan ER i PR; naciekanie okołuzowych naczyń chłonnych i żylnych; stan HER2; wskaźnik proliferacji Ki67; podtyp biologiczny (ang. intrinsic subtype). Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu *HER2* (nazywane cechą HER2+) historycznie stanowiły niekorzystny czynnik rokowniczy i są wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2. Po wprowadzeniu leczenia anty-HER2 rokowanie jest co najmniej porównywalne z rakami HER2-.

4.2. Oceniana technologia medyczna

4.2.1. Charakterystyka ocenianej technologii medycznej.

Tabela 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.

Nazwa handlowa	Ogivri (trastuzumab)
Postać i dawka	<ul style="list-style-type: none"> • Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu). • Liofilizowany proszek o barwie od białej do bladożółtej. • Dawka: 150 mg.
Opakowanie	<ul style="list-style-type: none"> • Fiolka 15 ml z przezroczystego szkła typu I z butylowym gumowym korkiem powlekanym warstwą fluoro-żywicy, zawierająca 150 mg trastuzumabu. • Każde opakowanie kartonowe zawiera jedną fiolkę.
Kod EAN	05901797710415
Kod ATC	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC03.
Substancja czynna	Ogivri (trastuzumab).
Wnioskowane wskazanie	Lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazanym określonym stanem klinicznym – leczenie raka piersi.

¹² P. Gajewski (red.), Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2018, s. 2334.

Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • Rak piersi z przerzutami <i>Schemat trzytygodniowy:</i> Zalecana początkowa dawka nasycająca to 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach to 6 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie trzech tygodni od podania dawki nasycającej. <i>Schemat tygodniowy:</i> Zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu to 4 mg/kg masy ciała. Zalecana cotygodniowa dawka podtrzymująca trastuzumabu to 2 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie tygodnia od podania dawki nasycającej. <i>Stosowanie w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem:</i> W głównych badaniach (H0648g, M77001) paklitaksel lub docetaksel był podawany następnego dnia po podaniu pierwszej dawki trastuzumabu (dawkowanie, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla paklitakselu lub docetakselu) oraz bezpośrednio po kolejnych dawkach trastuzumabu, jeżeli poprzednio podana dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. <i>Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy:</i> W głównym badaniu (BO16216) trastuzumab i anastrozol były podawane od pierwszego dnia. Nie stosowano ograniczeń odstępów czasowych pomiędzy podaniem trastuzumabu i anastrozolu (dawkowanie, patrz ChPL dla anastrozolu lub innych inhibitorów aromatazy). • Wczesne stadium raka piersi <i>Schemat trzytygodniowy:</i> W schemacie trzytygodniowym zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca trastuzumabu, powtarzana w trzytygodniowych odstępach, wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po dawce nasycającej. <i>Schemat tygodniowy:</i> W schemacie tygodniowym początkowa dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg masy ciała, a następnie 2 mg/kg masy ciała co tydzień, w skojarzeniu z paklitakselem, po chemioterapii z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu.
Sposób podawania	<ul style="list-style-type: none"> • Przed rozpoczęciem leczenia obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2. • Leczenie trastuzumabem powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej i powinno być podawane wyłącznie przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego, przygotowanego do opanowania anafilaksji i mający zapewniony dostęp do zestawu ratunkowego. • Dawka nasycająca trastuzumabu powinna być podawana w 90-minutowym wlewie dożylnym. • Produkt leczniczy Ogivri w postaci roztworu do podawania dożylnego nie jest przeznaczony do podawania podskórnego i należy podawać go wyłącznie we wlewie dożylnym. Jeśli wymagane jest podanie leku inną drogą, należy zastosować inne produkty zawierające trastuzumab, które oferują taką możliwość. • Pacjentów należy obserwować przez co najmniej sześć godzin od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez dwie godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów pod kątem wystąpienia takich objawów jak: gorączka, dreszcze oraz inne objawy związane z podaniem wlewu. Przerwanie lub spowolnienie wlewu może pomóc w kontrolowaniu tych objawów. Wlew można wznowić po ustąpieniu objawów. • Jeżeli początkowa dawka nasycająca będzie dobrze tolerowana, kolejne dawki mogą być podawane we wlewie trwającym 30 minut. • W celu niedopuszczenia do błędów medycznych w stosowaniu leku ważne jest sprawdzenie etykiet na fiolkach, aby upewnić się, że przygotowywanym i podawanym lekiem jest produkt leczniczy Ogivri (trastuzumab), a nie trastuzumab emtanzyna.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Trastuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko receptorowi ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER2). Trastuzumab wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z subdomeną IV – regionem okołobłonowym zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2. Związanie trastuzumabu z receptorem HER2 hamuje niezależne od ligandu przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu domeny zewnątrzkomórkowej będącemu mechanizmem aktywacji HER2. Wykazano, że w rezultacie trastuzumab hamuje proliferację ludzkich komórek nowotworowych, które wykazują nadekspresję receptora HER2, co wykazano zarówno w badaniach in vitro, jak i w badaniach na zwierzętach. Ponadto trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (ADCC). W warunkach in vitro wykazano, że cytotoksyczność typu ADCC stymulowana trastuzumabem jest preferencyjnie wywierana na komórki guza wykazujące nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami nowotworowymi bez nadekspresji HER2.</p>

Zródło: Opracowanie własne na podstawie: Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla Ogivri 150 mg, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ogivri-epar-product-information_pl.pdf, [dostęp: 19.09.2019].

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 2018 r.</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/18/1341/001, • EU/1/18/1341/002.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Rak piersi z przerzutami <p>Produkt leczniczy Ogivri jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Upřednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać co najmniej antracykliny i taksany, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. Ponadto u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych warunkiem jest niepowodzenie hormonoterapii, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia; - w skojarzeniu z paklitaksemem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracyklina jest niewskazana; - w skojarzeniu z docetaksemem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami; - w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem. <ul style="list-style-type: none"> • Wczesne stadium raka piersi <p>Produkt leczniczy Ogivri jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium:</p> <ul style="list-style-type: none"> - po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana); - po chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitaksemem lub docetaksemem; - w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z zastosowaniem docetakselu i karboplatyny; - w skojarzeniu z chemioterapią neoadiuwantową, a następnie w terapii adiuwantowej produktem leczniczym Ogivri w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza o średnicy >2 cm; <p>Produkt leczniczy Ogivri powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzutowym lub wczesnym rakiem piersi, u których w komórkach guza stwierdzono (za pomocą dokładnych i zwalidowanych testów) nadekspresję receptora HER2 lub amplifikację genu HER2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rak żołądka z przerzutami <p>Produkt leczniczy Ogivri w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej.</p> <p>Produkt leczniczy Ogivri powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, u których w komórkach guza stwierdzono nadekspresję HER2, określaną jako IHC2+ i potwierdzoną wynikami SISH lub FISH bądź przez wynik IHC3+. W diagnostyce guza powinny być stosowane dokładne i zwalidowane metody oceny.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> • Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla Ogivri 150 mg, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ogivri-epar-product-information_pl.pdf, [dostęp: 19.09.2019].

4.2.2. Programy lekowe leczenia raka piersi

Tabela 7. Program lekowy „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

1. Wskazanie	Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem.
1.1. Kryteria kwalifikacji	<p>1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi;</p> <p>2) nadekspresja HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);</p> <p>3) stopień zaawansowania:</p> <p>a) nowotwór pierwotnie klinicznie operacyjny:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wyjściowo średnica guza powyżej 10 mm lub cecha cN1, jeśli chore były poddane systemowemu leczeniu przedoperacyjnemu, lub – średnica komponentu inwazyjnego powyżej 10 mm lub obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanego systemowego leczenia przedoperacyjnego, <p>albo</p> <p>b) nowotwór w stadium zaawansowania III, jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego</p> <p>albo</p> <p>c) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem;</p> <p>4) leczenie chirurgiczne lub jego zamiar o założeniu radykalnym polegające na:</p> <p>a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii lub</p> <p>b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające).</p> <p>Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3 lit. c.</p> <p>5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;</p> <p>6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek;</p> <p>7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz tj. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych);</p> <p>8) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;</p> <p>9) stan sprawności 0-1 wg WHO;</p> <p>10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
1.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	<p>1) rozpoznanie wyłącznie przedinwazyjnego raka piersi;</p> <p>2) pierwotne zaawansowanie w stopniu IV;</p> <p>3) niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA);</p> <p>4) niestabilność hemodynamiczna w przebiegu:</p> <p>a) choroby wieńcowej,</p> <p>b) zastawkowej wady serca,</p> <p>c) nadciśnienia tętniczego,</p> <p>d) innych sytuacji klinicznych (np. wieloletniej lub niekontrolowanej cukrzycy);</p> <p>5) frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO;</p> <p>6) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi;</p> <p>7) okres ciąży i karmienia piersią;</p> <p>8) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze;</p> <p>9) stan sprawności 2-4 wg WHO;</p> <p>10) współistnienie innych aktywnych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji.</p>
1.3. Wyłączenie z programu	<p>1) progresja choroby nowotworowej,</p> <p>2) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 wg WHO,</p> <p>3) istotna klinicznie i utrzymująca się toksyczność stopnia przynajmniej 3 wg WHO,</p> <p>4) pojawienie się objawów nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie, lub substancje pomocnicze;</p>
2. Wskazanie	Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną.

<p>2.1. Kryteria kwalifikacji</p>	<p>1) histologiczne rozpoznanie raka piersi a) z przerzutami (IV stopień zaawansowania) – dotyczy trastuzumabu i lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną albo b) miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania – dotyczy wyłącznie trastuzumabu; 2) udokumentowana nadekspresja HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH); 3) wcześniejsze leczenie: a) udokumentowane niepowodzenie leczenia z wykorzystaniem: – chemioterapii z użyciem antracyklin lub w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania antracyklin leków z innej grupy – dla trastuzumabu stosowanego z lekiem o działaniu cytotoksycznym lub – co najmniej 2 linii chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów – dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii albo b) brak wcześniejszej chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi – wyłącznie dla trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, albo c) udokumentowana progresja po leczeniu trastuzumabem – dla lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną; 4) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; 5) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek; 6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (u chorych bez przerzutów do wątroby wzrost aktywności transaminaz nie może przekraczać 3-krotności górnej granicy normy); 7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego; 8) nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z zaawansowanym nowotworem; 9) stan sprawności 0-2 wg WHO; 10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Nieuzasadnione jest włączenie do leczenia trastuzumabem jako jedynym lekiem anti-HER2, w ramach leczenia przerzutowego raka piersi świadczeniobiorców, u których zastosowano ten lek w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym raka piersi.</p>
<p>2.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p>	<p>1) niewydolność krążenia, niewydolność wieńcowa, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 2) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi; 3) okres ciąży i karmienia piersią; 4) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze; 5) stan sprawności 3-4 wg WHO; 6) współistnienie innych aktywnych nowotworów z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji; 7) wcześniejsze stosowanie trastuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym – nie dotyczy leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną.</p>
<p>2.3. Wyłączenie z programu</p>	<p>1) progresja choroby, 2) utrzymujące pogorszenie się stanu sprawności do stopnia 3-4 wg WHO, 3) istotna klinicznie i utrzymująca się toksyczność stopnia przynajmniej 3 wg WHO, zwłaszcza wystąpienie objawów zahamowania czynności szpiku lub objawów niewydolności krążenia, 4) pojawienie się objawów nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze;</p>
<p>3. Wskazanie</p>	<p>Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem chorych z: 1) uogólnionym lub 2) miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania.</p>
<p>3.1. Kryteria kwalifikacji</p>	<p>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</p>

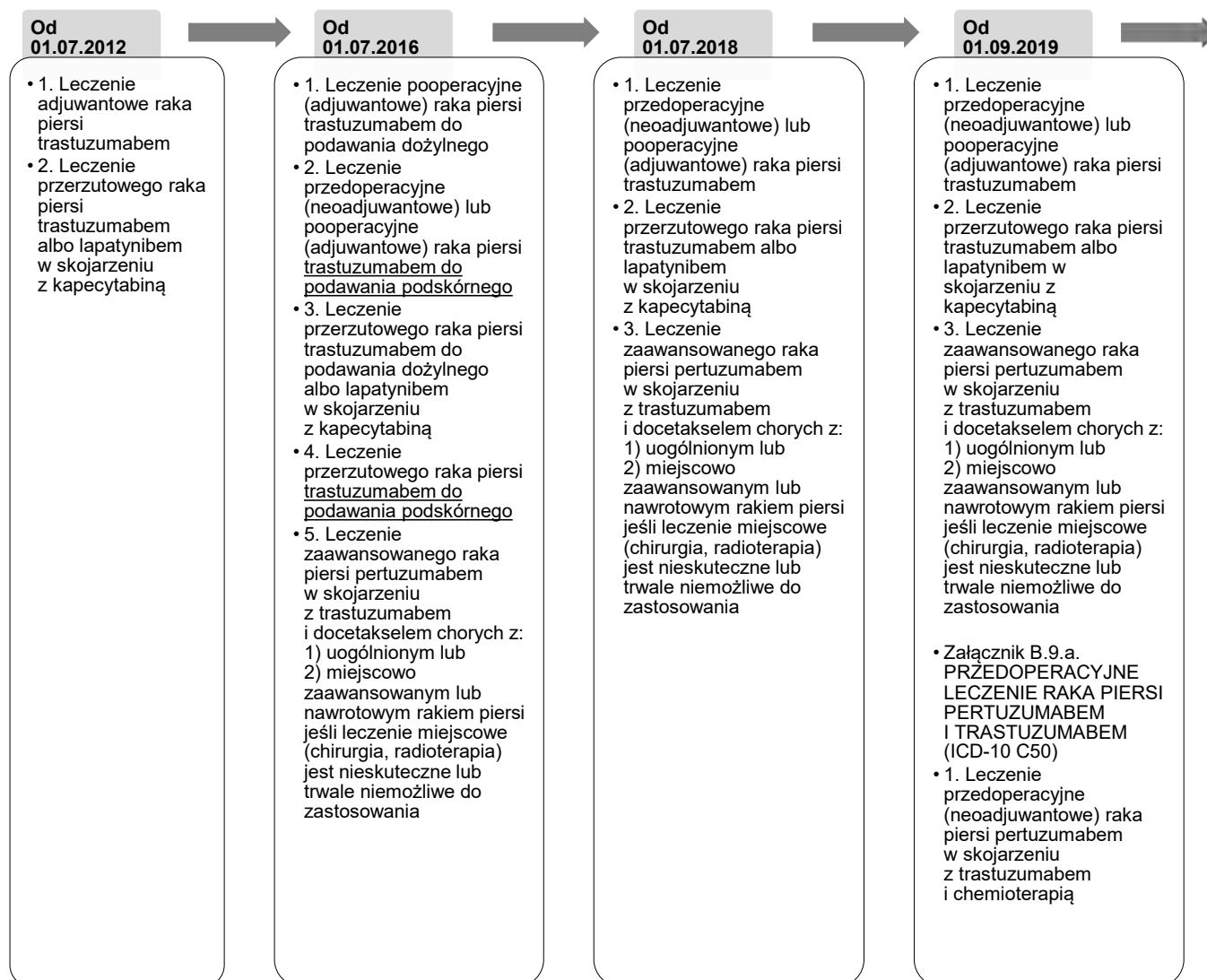
3.2. Określenie czasu leczenia w programie	<p>Leczenie skojarzone pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>Chore powinny otrzymać przynajmniej 6 cykli docetakselu, wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację.</p> <p>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.</p>
3.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na trastuzumab, pertuzumab lub substancje pomocnicze 2) nasilona duszność spoczynkowa związana z zaawansowaniem nowotworu lub innymi chorobami; 3) niewydolność sercowo-naczyniowa i nadciśnienie tętnicze nie poddające się leczeniu farmakologicznemu; 4) stan sprawności 2-4 według WHO; 5) ciąża i karmienie piersią; 6) stosowanie w przeszłości z powodu uogólnionego raka piersi chemioterapii lub terapii przeciw-HER2; 7) przebyte leczenie uzupełniające trastuzumabem, jeżeli okres od zakończenia terapii trastuzumabem do nawrotu raka piersi jest krótszy niż 12 miesięcy; 8) obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym potwierdzonych wynikami badania obrazowego wykonanego w sytuacji wystąpienia klinicznych wskazań; 9) inne poważne współistniejące choroby uniemożliwiające przeprowadzenie leczenia.
3.4. Wyłączenie z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥ 3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem docetakselem); 2) utrzymujące pogorszenie się stanu sprawności do stopnia 3-4 wg WHO, 3) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia; 4) ciąża.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Załącznik B.9. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. (Dz.Urz.MZ.2019.65).

Tabela 8. Program lekowy „Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50)”.

1. Wskazanie	Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią.
1.1. Kryteria kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi; 2) nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH); 3) wyjściowy (pierwotny) stopień zaawansowania: <ul style="list-style-type: none"> – nowotwór w stadium III wyjściowego zaawansowani jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego (w tym rak zapalny) lub – nowotwór pierwotnie operacyjny z guzem > 2 cm i zajętymi węzłami chłonnymi lub ujemnym stanem receptorów ER i PgR; 4) zamiar leczenia chirurgicznego o założeniu radykalnym polegającym na: <ol style="list-style-type: none"> a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych albo biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii lub b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające). 5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; 6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek; 7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz tj. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych); 8) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego; 9) stan sprawności 0-1 wg WHO; 10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
1.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie wyłącznie przedinwazyjnego raka piersi; 2) pierwotne zaawansowanie w stopniu IV; 3) pierwotne zaawansowanie kliniczne guza ≤ 2 cm przy braku przeciwwskazań wynikających z punktów 2.2.: 1 i 2 4) niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA); 5) niestabilność hemodynamiczna w przebiegu: <ol style="list-style-type: none"> a) choroby wieńcowej, b) zastawkowej wady serca, c) nadciśnienia tętniczego, d) innych sytuacji klinicznych (np. wieloletniej lub niekontrolowanej cukrzycy); 6) frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO lub MUGA; 7) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi; 8) okres ciąży i karmienia piersią; 9) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze; 10) przeciwwskazania do stosowania pertuzumabu wynikające z nadwrażliwości na pertuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze 11) stan sprawności 2-4 wg WHO; 12) współistnienie innych aktywnych nowotworów złośliwych (w tym raka drugiej piersi) z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji.
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.
1.4. Kryteria zakończenia udziału w programie	<ol style="list-style-type: none"> 1) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem cytostatykiem); 2) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia; 3) okres ciąży i karmienia piersią.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Załącznik B.9.a. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. (Dz.Urz.MZ.2019.65).



Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w latach 2012-2019.

Rysunek 1. Zmiany zachodzące w programie lekowym „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” na przestrzeni lat 2012-2019.

Analizując powyższe informacje, należy mieć na uwadze, że trastuzumab w formie podskórnej (Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, kod EAN: 05902768001037) został objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” od dnia 1 lipca 2016 r. Od tego czasu istnieje możliwość stosowania trastuzumabu w formie podskórnej w terapii adjuwantowej (pooperacyjnej) oraz neoadjuwantowej (przedoperacyjnej), podczas gdy trastuzumab w formie dożylnego do dnia 1 lipca 2018 r. dostępny był jedynie w terapii adjuwantowej (w programie lekowym od 1 lipca 2012 r.). Od dnia 1 lipca 2018 r. w programie lekowym „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” zlikwidowano różnice wynikające z drogi podania leku i obecnie trastuzumab (niezależnie od formy) stosowany jest we wszystkich wskazaniach refundacyjnych.

4.2.3. Następstwa zmiany dostępności refundacyjnej leku

1. Zwiększona liczba świadczeniodawców

Programy lekowe szczegółowo określają wymogi formalne, które muszą zostać spełnione przez świadczeniodawców w celu realizacji umów z NFZ o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w tym zakresie. Dodatkowo, biorąc pod uwagę fakt, że największa liczba podmiotów udzielających świadczeń w zakresie onkologii zlokalizowana jest w dużych miastach, dostępność do leczenia w pewnych miejscach w Polsce może być ograniczona. Programy lekowe prowadzone są w około co czwartym ośrodku klinicznym udzielającym gwarantowanych świadczeń z zakresu chemioterapii w Polsce.¹³ Zmiana dostępności refundacyjnej leku może zwiększyć liczbę podmiotów realizujących świadczenia z jego wykorzystaniem w ramach katalogu chemioterapii.

2. Umożliwienie zastosowania leku u większej liczby pacjentów

Decyzję o włączeniu pacjenta do programu lekowego podejmuje lekarz pracujący w ośrodku prowadzącym dany program, według ściśle określonych kryteriów kwalifikowania i zakończenia terapii. Leczenie odbywa się według opisu programu i jest monitorowane w odpowiedni sposób. W niektórych przypadkach kwalifikacja chorych może być przeprowadzana we współpracy z zespołem koordynacyjnym, czyli konsylium lekarzy specjalistów powołanym przez Prezesa NFZ.¹⁴ Ze względu na to, że opisy programów są pochodną między innymi tego, w jaki sposób prowadzone były badania kliniczne nad danym lekiem, kryteria włączenia do programu zawierają często dodatkowe warunki kliniczne, poza wskazaniami rejestracyjnymi. Wymogi kwalifikacyjne mogą ograniczać zastosowanie leku w stadium choroby lub w schemacie, w którym dany pacjent mógłby uzyskać najlepsze rezultaty leczenia. W efekcie może to determinować liczbę chorych korzystających z programu.¹⁵

Raport obejmujący wyniki przeprowadzonej w latach 2013-2014 kontroli Najwyższej Izby Kontroli (NIK) w podmiotach prowadzących programy lekowe wskazuje, że „kierownicy jednostek objętych kontrolą zwracali uwagę na restrykcyjnie zaostrzone kryteria, w tym nieuzasadnione medycznie, które ograniczają liczbę pacjentów kwalifikujących się do objęcia leczeniem w ramach niektórych programów”.¹⁶

Zmiana dostępności refundacyjnej leku może umożliwić zastosowanie go u pacjentów, którzy ze względu na kryteria kwalifikacji do programu lekowego nie zostali dotychczas objęci leczeniem.

3. Ograniczone kontrolowanie świadczeniodawcy

Programy lekowe stosowane są jako najbardziej kontrolowana forma refundacji zapewniająca dostęp do innowacyjnych oraz kosztownych substancji czynnych, które nie są finansowane w ramach innych świadczeń gwarantowanych. Ich prowadzenie związane jest z wykonywaniem przez świadczeniodawców wielu czynności administracyjnych oraz ścisłą kontrolą Narodowego Funduszu Zdrowia. Oprócz wprowadzania danych do dokumentacji medycznej pacjentów, warunkiem rozliczenia kosztów leku stosowanego w ramach programu lekowego oraz kosztów związanych z nim świadczeń opieki zdrowotnej jest prawidłowe i terminowe uzupełnianie rejestru Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT), dostępnego za pomocą aplikacji internetowej, udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ.¹⁷ Przeniesienie leku z programu do katalogu chemioterapii ograniczyłoby czas poświęcany przez lekarzy na czynności formalne. Mogłoby to jednak wpłynąć np. na jakość monitorowania stanu świadczeniobiorcy lub dbanie o terminowość wykonywania wymaganych badań diagnostycznych (obecnie określane w opisie programu).

4. Konsekwencje ekonomiczne

Transfer leku do katalogu chemioterapii mógłby ograniczyć koszty związane np. z obsługą programów lekowych.

¹³ W. Rogowski, R. Zyśk, M. Krzakowski, Programy lekowe w onkologii. Jak optymalnie wykorzystać ich możliwości?, Onkologia w Praktyce Klinicznej – edukacja 2018, tom 4, nr 5, s. 321-333.

¹⁴ Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (z późn. zm.).

¹⁵ W. Rogowski, R. Zyśk, M. Krzakowski, Programy lekowe w onkologii. Jak optymalnie wykorzystać ich możliwości?, Onkologia w Praktyce Klinicznej – edukacja 2018, tom 4, nr 5, s. 321-333.

¹⁶ Najwyższa Izba Kontroli. Informacja o wynikach kontroli: Programy terapeutyczne i lekowe finansowane ze środków publicznych. Nr ewid.: 151/2014/P/13/132/KZD, Warszawa, 18 listopada 2014, s. 32.

¹⁷ Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (z późn. zm.).

5. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie Ogivri wraz z innymi produktami leczniczymi zawierającymi trastuzumab są finansowane ze środków publicznych w ramach programów lekowych, w tym w programie leczenia raka piersi. Aktualne ceny poszczególnych leków przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Produkty lecznicze zawierające trastuzumab refundowane w ramach programów lekowych: „Leczenia raka piersi (ICD-10 C50)” (zał. B.9.) oraz „Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50)” (zał. B.9.a.).

Włączenie do programu	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	Zał.
Podanie dożylnie										
2012-07-01 do 2019-06-30 (zał. B.9.) 2019-09-01 (zał. B.9.a.)	Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 15 ml	05909990855919	1082.0, Trastuzumabum	2678,40	2812,32	1451,63	bezpłatny	0	B.9.a.
2018-07-01	Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiolka po 20 ml	08715131016982	1082.0, Trastuzumabum	1382,51	1451,64	1451,63	bezpłatny	0	B.9.
2018-07-01	Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiolka po 50 ml	08715131016975	1082.0, Trastuzumabum	3871,02	4064,57	4064,57	bezpłatny	0	B.9.
2019-03-01	Herzuma, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku	08806238000315	1082.0, Trastuzumabum	1598,40	1678,32	1451,63	bezpłatny	0	B.9.
2019-03-01	Ontruzant, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. 15 ml	08809593170006	1082.0, Trastuzumabum	1634,89	1716,63	1451,63	bezpłatny	0	B.9.
2019-07-01	Herzuma, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku	05996537004107	1082.0, Trastuzumabum	1527,12	1603,48	1451,63	bezpłatny	0	B.9.
2019-07-01	Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku 15 ml	05901797710415	1082.0, Trastuzumabum	1458,00	1530,90	1451,63	bezpłatny	0	B.9.
2019-09-01	Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku	05415062339176	1082.0, Trastuzumabum	1240,70	1302,74	1302,74	bezpłatny	0	B.9.

Włączenie do programu	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	Zał.
Podanie podskórne										
2016-07-01 (zał. B.9.) 2019-09-01 (zał. B.9.a.)	Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg	1 fiol.	05902768001037	1082.0, Trastuzumabum	6925,50	7271,78	4248,68	bezpłatny	0	B.9.; B.9.a.

UCZ – Urzędowa cena zbytu, CHB – Cena hurtowa brutto, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – Poziom odpłatności, WDŚ – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w latach 2012-2019.

W tabelach poniżej przedstawiono dane NFZ za lata 2012-2017, przekazane pismem znak: DGL.4450.465.2018 2018.39723.PD IK: 210288 z dnia 18 lipca 2018 r. w związku z pracami AOTMiT nad „Opracowaniem dotyczącym oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” oraz dane statystyczne za rok 2018 opublikowane na stronie NFZ.

Z danych wynika, że liczba pacjentów w programie lekowym leczenia raka piersi od początku jego istnienia stale wzrastała, przekraczając 7 000 osób w 2018 roku.

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

Rok	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet	Liczba osób o nieznaney płci	Łączna liczba pacjentów
2012	16	3 052	–	3 068
2013	9	4 083	–	4 092
2014	12	4 330	–	4 342
2015	13	4 723	–	4 736
2016	19	5 654	–	5 673
2017	36	6 872	–	6 908
2018*	37	7 291	13	7 341

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych przekazanych przez NFZ pismem znak: DGL.4450.465.2018 2018.39723.PD IK: 210288 z dnia 18 lipca 2018 r. w związku z pracami AOTMiT nad „Opracowaniem dotyczącym oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

*Statystyki NFZ: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2018-01&S.DateTo=2018-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM+-+LECZENIE+RAKA+PIERSI&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=&S.Gender=> [dostęp: 23.09.2019].

Tabela 11. Liczba pacjentów leczonych trastuzumabem w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

Rok	Trastuzumab w formie dożylniej			Trastuzumab w formie podskórnej		
	Liczba pacjentów	Kwota refundacji [zł]	Ilość zrefundowanej substancji czynnej [mg]	Liczba pacjentów	Kwota refundacji [zł]	Ilość zrefundowanej substancji czynnej [mg]
2012	2 761	113 282 018,10	6 755 578,96	–	–	–
2013	3 753	227 535 540,22	13 718 490,73	–	–	–
2014	3 946	252 135 116,19	15 311 989,54	–	–	–
2015	4 314	272 826 951,05	16 587 292,19	–	–	–
2016	4 300	270 436 701,33	16 949 542,84	1 066	23 573 222,54	2 138 768,91
2017	2 567	132 770 809,16	8 616 084,65	4 046	241 380 154,99	21 896 975,75
2018*	1 490	79 264 817,61	b.d.	5 588	267 854 828,47	b.d.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych przekazanych przez NFZ pismem znak: DGL.4450.465.2018 2018.39723.PD IK: 210288 z dnia 18 lipca 2018 r. w związku z pracami AOTMiT nad „Opracowaniem dotyczącym oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

*Statystyki NFZ: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2018-01&S.DateTo=2018-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM+-+LECZENIE+RAKA+PIERSI&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=&S.Gender=> [dostęp: 23.09.2019].

Analizując powyższe tabele, należy mieć na uwadze, że trastuzumab w formie podskórnej (Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, kod EAN: 05902768001037) został objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” od dnia 1 lipca 2016 r. Od tego czasu istnieje możliwość stosowania trastuzumabu w formie podskórnej w terapii adiuwantowej (pooperacyjnej) oraz neoadiuwantowej (przedoperacyjnej), podczas gdy trastuzumab w formie dożylniej do dnia 1 lipca 2018 r. dostępny był jedynie w terapii adiuwantowej (w programie lekowym od 1 lipca 2012 r.). Od dnia 1 lipca 2018 r. w programie lekowym

„Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” zlikwidowano różnice wynikające z drogi podania leku i obecnie trastuzumab (niezależnie od formy) stosowany jest we wszystkich wskazaniach refundacyjnych (patrz – Rysunek 1. Zmiany zachodzące w programie lekowym „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” na przestrzeni lat 2012-2019., s. 18).

Ze względu na przedstawione powyżej zmiany w programie lekowym leczenia raka piersi dotyczące możliwości stosowania formy dożylną także w leczeniu neoadjuwantowym od lipca 2018, odstąpiono od prognozowania liczby pacjentów leczonych formą dożylną, gdyż takie oszacowanie byłoby obciążone dużym błędem.

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

W niniejszym opracowaniu dokonano analizy kosztów podania leku Ogivri w okresie jednego roku (52 tygodni) na jednego pacjenta w dwóch wariantach zgodnie z ChPL i wytycznymi (zał. 7.1):

- wariant 1: dawka nasycająca 4 mg/kg + dawka podtrzymująca 2 mg/kg podawana co tydzień,
- wariant 2: dawka nasycająca 8 mg/kg + dawka podtrzymująca 6 mg/kg podawana co 3 tygodnie.

Analizy dokonano w dwóch scenariuszach:

- scenariusz 1: wszystkie podania leku dokonane są w trybie jednodniowym szpitalnym (Tabela 12),
- scenariusz 2: wszystkie podania leku dokonane są w trybie ambulatoryjnym (Tabela 13).

Tabela 12. Scenariusz 1: Oszacowanie kosztów rocznego podania Ogivri (trastuzumabu) w trybie jednodniowym szpitalnym.

Nr	Założenia	Wariant 1	Wariant 2
#1	Średnia waga pacjenta [kg]	70	70
#2	Długość leczenia [tyg]	52	52
#3	Częstość podawania dawki podtrzymującej [tyg]	1	3
#4	Liczba podań na rok: dawka nasycająca	1	1
#5	Liczba podań na rok: dawka podtrzymująca (#2 / #3)	52	17
#6	Dawka nasycająca [mg/kg]	4	8
#7	Dawka podtrzymująca [mg/kg]	2	6
#8	Dawka nasycająca dla średniej wagi pacjenta [mg] (#1 × #6)	280	560
#9	Dawka podtrzymująca dla średniej wagi pacjenta [mg] (#1 × #7)	140	420
#10	Koszt za opakowanie Ogivri 150 mg *	1 530,90 zł	1 530,90 zł
#11	Dawka trastuzumab w jednym opakowaniu [mg]	150	150
#12	Koszt na 1 mg (#10 / #11)	10,21 zł	10,21 zł
#13	Koszt hospitalizacji 1 dnia związany z podaniem leku Chemioterapia **	378,56 zł	378,56 zł
#14	Koszt hospitalizacji 1 dnia związany z podaniem leku Program Lekowy ***	486,72 zł	486,72 zł
	Obliczenia kosztowe	Wariant 1	Wariant 2
#15	Koszt dawki nasycającej (#4 × #8 × #12)	2 858,80 zł	5 717,60 zł
#16	Koszt dawek podtrzymujących (#5 × #9 × #12)	74 328,80 zł	72 899,40 zł
#17	Koszt podania wszystkich dawek leku Chemioterapia ((#4 + #5) × #13)	20 063,68 zł	6 814,08 zł
#18	Koszt podania wszystkich dawek leku Program Lekowy ((#4 + #5) × #14)	25 796,16 zł	8 760,96 zł
#19	Całkowity koszt Ogivri na pacjenta Chemioterapia (#15 + #16 + #17)	97 251,28 zł	85 431,08 zł
#20	Całkowity koszt Ogivri na pacjenta Program Lekowy (#15 + #16 + #18)	102 983,76 zł	87 377,96 zł
	Różnica w kosztach pomiędzy Chemioterapią i Programem Lekowym (#19 - #20)	- 5 732,48 zł	- 1 946,88 zł

* Cena hurtowa brutto z Obwieszczenia Nr 65 Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. (Dz.Urz.MZ.2019.65).

** Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków, wartość punktowa 378,56, kod świadczenia 5.08.05.0000175, Załącznik nr 1e do Zarządzenia Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r.

*** Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu, wartość punktowa 486,72, kod świadczenia 5.08.07.0000003, Załącznik nr 1k zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r.

Tabela 13. Scenariusz 2: Oszacowanie kosztów rocznego podania Ogivri (trastuzumabu) w trybie ambulatoryjnym.

Nr	Założenia	Wariant 1	Wariant 2
#1	Średnia waga pacjenta [kg]	70	70
#2	Długość leczenia [tyg]	52	52
#3	Częstość podawania dawki podtrzymującej [tyg]	1	3
#4	Liczba podań na rok: dawka nasycająca	1	1
#5	Liczba podań na rok: dawka podtrzymująca (#2 / #3)	52	17
#6	Dawka nasycająca [mg/kg]	4	8
#7	Dawka podtrzymująca [mg/kg]	2	6
#8	Dawka nasycająca dla średniej wagi pacjenta [mg] (#1 × #6)	280	560
#9	Dawka podtrzymująca dla średniej wagi pacjenta [mg] (#1 × #7)	140	420
#10	Koszt za opakowanie Ogivri 150 mg *	1 530,90 zł	1 530,90 zł
#11	Dawka trastuzumab w jednym opakowaniu [mg]	150	150
#12	Koszt na 1 mg (#10 / #11)	10,21 zł	10,21 zł
#13	Koszt ambulatoryjnego podania leku w Chemioterapii **	108,16 zł	108,16 zł
#14	Koszt ambulatoryjnego podania leku w Programie Lekowym ***	108,16 zł	108,16 zł
	Obliczenia kosztowe	Wariant 1	Wariant 2
#15	Koszt dawki nasycającej (#4 × #8 × #12)	2 858,80 zł	5 717,60 zł
#16	Koszt dawek podtrzymujących (#5 × #9 × #12)	74 328,80 zł	72 899,40 zł
#17	Koszt podania wszystkich dawek leku Chemioterapia ((#4 + #5) × #13)	5 732,48 zł	1 946,88 zł
#18	Koszt podania wszystkich dawek leku Program Lekowy ((#4 + #5) × #14)	5 732,48 zł	1 946,88 zł
#19	Całkowity koszt Ogivri na pacjenta Chemioterapia (#15 + #16 + #17)	82 920,08 zł	80 563,88 zł
#20	Całkowity koszt Ogivri na pacjenta Program Lekowy (#15 + #16 + #18)	82 920,08 zł	80 563,88 zł
	Różnica w kosztach pomiędzy Chemioterapią i Programem Lekowym (#19 - #20)	0 zł	0 zł

* Cena hurtowa brutto z Obwieszczenia Nr 65 Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. (Dz.Urz.MZ.2019.65) .

** Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii, wartość punktowa 108,16, kod świadczenia 5.08.05.0000173, Załącznik nr 1e do Zarządzenia Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r.

*** Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, wartość punktowa 108,16, kod świadczenia 5.08.07.0000004, Załącznik nr 1k zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r.

W przypadku założenia podania Ogivri w ciągu jednego roku w trybie szpitalnym jednodniowym (scenariusz 1, Tabela 12) przeniesienie leku z programu lekowego do chemioterapii mogłoby skutkować:

- 5,6% obniżeniem kosztów dla podawania dawki podtrzymującej co tydzień (wariant 1),
- 2,2% obniżeniem kosztów dla podawania dawki podtrzymującej co trzy tygodnie (wariant 2).

W przypadku założenia podania Ogivri w ciągu jednego roku w trybie ambulatoryjnym (scenariusz 2, Tabela 13), przeniesienie leku z programu lekowego do chemioterapii może nie mieć wpływu na koszt, co związane jest z taką samą wartością punktową przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym.

Generalnie przy przedstawionych założeniach podawanie leku w trybie ambulatoryjnym wiąże się z niższymi kosztami.

Dodatkowo obniżenie kosztu leczenia pacjenta w ramach katalogu chemioterapii może być związane z brakiem konieczności wykonywania badań diagnostycznych wymaganych w opisie programu lekowego.

Kolejnym aspektem warunkującym koszt leczenia jest czas jego trwania. W powyższej analizie przedstawiono dane kosztowe dotyczące podania leku Ogivri w ciągu jednego roku. Taki czas stosowania terapii jest proponowany w wytycznych (zał. 7.1.) dla leczenia okołoperacyjnego. W zaawansowanym raku piersi i z przerzutami czas podawania nie jest jasno określony. Wyznacznikiem zakończenia terapii jest wystąpienie progresji. W rzadkich przypadkach może trwać nawet do 14 lat.¹⁸

¹⁸ Bernardi D., Stefani M., Boccalon M., Raiti C., Trastuzumab in metastatic breast cancer after complete remission: an expensive commitment for an entire life?, Current Oncology, 2017 Feb; 24(1): e76–e77.

Podsumowując, należy pamiętać, że ze względu na różne formy podania trastuzumabu nie wszyscy pacjenci objęci programem lekowym leczenia raka piersi będą potencjalnymi świadczeniobiorcami w sytuacji zmiany dostępności refundacyjnej leku. Pacjenci, którzy z powodu indywidualnych wskazań kwalifikują się do terapii podskórną formą trastuzumabu pozostaną w programie lekowym.

6. Piśmiennictwo

Publikacje

- Bernardi D., Stefani M., Boccalon M., Raiti C., Trastuzumab in metastatic breast cancer after complete remission: an expensive commitment for an entire life?, *Current Oncology*, 2017 Feb; 24(1): e76–e77.
- Kruczak A., Rozmus-Piętoń M., Marchwińska-Osika U., Ocena statusu HER2 w raku piersi, *Praca Poglądowa, Journal of Laboratory Diagnostics*, 2009, 45(4):315-323.
- Mitri Z., Constantine T., O'Regan R., The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy, *Chemother Res Pract.*, 2012:743193.
- Rogowski W., Zysk R., Krzakowski M., Programy lekowe w onkologii. Jak optymalnie wykorzystać ich możliwości?, *Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja* 2018, tom 4, nr 5, s. 321-333.

Wytyczne i zalecenia

- Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. et al., Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi, Aktualizacja na dzień 14.02.2019.

Książki

- Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2018, s. 2334.*

Akty prawne

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. (Dz.Urz.MZ.2019.65).
- Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w latach 2012-2019.
- Zarządzenia Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (z późn. zm.).

Źródła internetowe

- Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla Ogivri 150 mg, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ogivri-epar-product-information_pl.pdf, [dostęp: 19.09.2019].
- Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty/>, [dostęp: 20.09.2019].
- Statystyki NFZ: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2018-01&S.DateTo=2018-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM+-+LECZENIE+RAKA+PIERSI&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=&S.Gender=> [dostęp: 23.09.2019].

Inne

- AOTMiT, Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, Nr: OT.4320.12.2018, 18.07.2018.
- AOTMiT, Kompleksowa diagnostyka i leczenie nowotworów piersi (Breast Unit), Nr: WS.434.3.2017, 31.07.2018.
- Najwyższa Izba Kontroli. Informacja o wynikach kontroli: Programy terapeutyczne i lekowe finansowane ze środków publicznych. Nr ewid.: 151/2014/P/13/132/KZD, Warszawa, 18 listopada 2014, s. 32.

7. Załączniki

7.1. Wytyczne w zakresie schematów leczenia

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA 2018, tom 4, nr 4

Tabela 19. Schematy okołooperacyjnej chemioterapii stosowane w raku piersi

Zalecane schematy u chorych na HER2-ujemnego raka piersi	Schematy u chorych na HER2-dodatniego raka piersi
AC DOX 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni	AC → T+H DOX 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie DXL 75–100 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg <i>i.v.</i> dzień 1.** lub 600 mg <i>s.c.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni (trastuzumab łącznie 17–18 cykli)
AC → P* DOX 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>m.i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m ² co tydzień przez 12 tygodni	AC → P+H DOX 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m ² co tydzień przez 12 tygodni równocześnie z tra- stuzumabem 6 mg/kg dzień 1 <i>i.v.</i> ** lub 600 mg <i>s.c.</i> dzień 1. co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok)
AC → T* DOX 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie DXL 100 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni	TCH DXL 75 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. KBPL AUC6 <i>i.v.</i> dzień 1. równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg <i>i.v.</i> dzień 1.** lub 600 mg <i>s.c.</i> dzień 1., 6 cykli, co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok)
ddAC → P* DOX 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 14 dni (po każdym cyklu wspomaganie G-CSF), a następnie PXL 80 mg/m ² co tydzień przez 12 tygodni	PCH*** PXL 80 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 8., 15. KBPL AUC2 <i>i.v.</i> dzień 1., 8., 15. 6 cykli co 28 dni równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg <i>i.v.</i> dzień 1.** lub 600 mg <i>s.c.</i> dzień 1. co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok)
ddAC → T* DOX 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 14 dni (po każdym cyklu wspomaganie G-CSF), a następnie DXL 100 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni	PH**** PXL 80 mg/m ² co tydzień przez 12 tygodni równocześnie z tra- stuzumabem 6 mg/kg <i>i.v.</i> dzień 1. (trastuzumab łącznie przez rok)
TC DXL 75 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni	
CMF CTX 100 mg/m ² <i>p.o.</i> dzień 1.–4. MTX 40 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. FU 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8., 6 cykli co 28 dni	

*Można także zastosować odwrotną sekwencję

**Przy pierwszym podaniu trastuzumabu *i.v.* należy podać dawkę nasycającą 8 mg/kg

***Schemat można zastosować w przypadku nietolerancji klasycznego schematu TCH

****Schemat stosowany u chorych w stopniu zaawansowania I B, w Polsce w tym stopniu nier refundowany

CTX — cyklofosfamid; DOX — dokсорubicyna; DXL — docetaksel; GCSF — czynniki pobudzające kolonizację granulocytów; KBPL — karboplatyna; MTX — metotreksat; PXL — paklitaksel. W schematach AC, AC-T, AC-P zamiast dokсорubicyny można stosować epirubicynę w równoważnej dawce

Źródło: J. Jassem, M. Krzakowski, B. Bobek-Billewicz et al., Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027.
Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi, Aktualizacja na dzień 14.02.2019.

Tabela 21. Schematy leczenia stosowane w nawrotowym lub zaawansowanym HER2-dodatnim raku piersi***1. linia****P/T/DXL**P: 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. → 420 mg (dawka podtrzymująca) *i.v.* dzień 1.T1 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1.DXL: 75–100 mg/m² *i.v.* dzień 1. co 21 dni**P/T/PXL***P: 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. → 420 mg (dawka podtrzymująca) *i.v.* dzień 1.T: 4 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 2 mg/kg *i.v.* dawka podtrzymująca dzień 1. co tydzień

lub

T: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dniPXL: 80 mg/m² *i.v.* co 7 dni**Kolejne linie****PXL/T**PXL: 80 mg/m² *i.v.* dzień 1. co 7 dniT: 4 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka nasycająca) → 2 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 7 dni

lub

T: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni

lub

T: 600 mg *s.c.* dzień 1. co 21 dni**DXL/T**DXL: 80–100 mg/m² *i.v.* dzień 1. co 21 dniT: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni**VRB/T**VRB: 25 mg/m² *i.v.* dzień 1. co 7 dni

lub

VRB: 30–35 mg/m² *i.v.* dzień 1. i 8. co 21 dni

lub

VRB: 60–80 mg/m² *p.o.* dzień 1. co 7 dniT: 4 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka nasycająca) → 2 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 7 dni

lub

T: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni

lub

T: 600 mg *s.c.* dzień 1. co 21 dni**KAP/T**KAP: 1000–1250 mg/m² *p.o.* 2 × dziennie, dzień 1.–14. co 21 dniT: 4 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka nasycająca) → 2 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 7 dni

lub

T: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni

lub

T: 600 mg *s.c.* dzień 1. co 21 dni

T-DM1*: 3,6 mg/kg dziennie, dzień 1. co 21 dni

LAP/KAP*LAP: 1250 mg *p.o.* dziennie, dzień 1.–21.KAP: 1000 mg/m² *p.o.* 2 × dziennie, dzień 1.–14. co 21 dni**LAP/T***LAP: 1000 mg *p.o.* dziennie, dzień 1.–21.T: 4 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka nasycająca) → 2 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 7 dni

lub

T: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 21 dni

lub

T: 600 mg *s.c.* dzień 1. co 21 dni

*Należy sprawdzić refundację leków w Polsce

P — pertuzumab; T — trastuzumab; T1 — schemat: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1. schemat co 3 tygodnie; T2 — schemat: 4 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka nasycająca) → 2 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 7 dni; DXL — docetaksel; PXL — paklitaksel; KAP — kapecytabina; T-DM1 — trastuzumab-emtansyna; VRB — winorelbina

Źródło: J. Jassem, M. Krzakowski, B. Bobek-Billewicz et al., Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi, Aktualizacja na dzień 14.02.2019.