

Analiza Problemu Decyzyjnego

Nerlynx[®] (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi
z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę:
Pierre Fabre Médicament Polska Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 17 grudnia 2019 r.

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	11
1 Cel opracowania.....	12
2 Opis problemu zdrowotnego.....	12
2.1 Rak piersi (ICD-10: C50)	12
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	14
2.3 Rozpoznanie	15
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie	22
2.5 Obraz kliniczny.....	23
2.6 Epidemiologia	23
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	25
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	26
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	27
2.10 Leczenie wczesnego raka piersi.....	29
2.10.1 Ogólne zasady leczenia	29
2.10.2 Wytyczne kliniczne.....	32
2.10.2.1 Wytyczne kliniczne krajowe	32
2.10.2.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne	35
2.10.2.2.1 St Gallen International Consensus Guideline.....	35
2.10.2.2.2 European Society of Medical Oncology	36
2.10.2.2.3 National Comprehensive Cancer Network.....	39
2.10.2.2.4 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie.....	43
2.10.2.2.5 Spanish Breast Cancer Research Group, Spanish Collaborative Group for the study, treatment and other experimental strategies in solid tumours.....	44
2.10.2.2.6 American Society of Clinical Oncology.....	46
2.10.2.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	47
2.10.3 Leczenie adjuwantowe obecnie finansowane w Polsce.....	51
3 Wybór populacji docelowej.....	51
4 Liczebność populacji docelowej	54

5	Opis ocenianej interwencji – Nerlynx (neratynib)	57
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	58
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	66
6	Rekomendacje agencji HTA	66
6.1	Rekomendacje AOTMiT	66
6.2	Rekomendacje zagraniczne	66
7	Dobór komparatorów	70
8	Dobór punktów końcowych	71
9	Zakres analiz	74
9.1	Analiza kliniczna	74
9.2	Analiza ekonomiczna	75
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	76
10	Załączniki	78
10.1	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	78
10.1.1	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej	78
10.1.2	St Gallen International Consensus Guideline	78
10.1.3	European Society of Medical Oncology	78
10.1.4	National Comprehensive Cancer Network	79
10.1.5	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie	80
10.1.6	Spanish Breast Cancer Research Group, Spanish Collaborative Group for the study, treatment and other experimental strategies in solid tumors	81
10.1.7	American Society of Clinical Oncology	81
10.2	Leki refundowane w Polsce w przedłużonym leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi 83	
10.3	Aktualnie obowiązujący program lekowy	92
10.4	Wnioskowany program lekowy	117
10.5	Wkład autorów w opracowanie raportu	121
	Spis Tabel	122
	Piśmiennictwo	124

Wykaz skrótów

ACR	<i>American College of Radiology</i>
AGO	<i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASCO/CAP	<i>American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCT	Leczenie oszczędzające piersi (z ang. <i>Breast Conserving Treatment</i>)
BIRADS	System oceny zmian w piersi (z ang. <i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CISH	Chromogeniczna hybrydyzacja in situ (z ang. <i>Chromogenic In Situ Hybridization</i>)
CNSR	Skumulowana częstość występowania przerzutów do OUN (z ang. <i>cumulative incidence of CNS Recurrences</i>)
DCIS	Rak piersi przewodowy (z ang. <i>Ductal Carcinoma In Situ</i>)
DDFS	Przeżycie wolne od choroby odległej (z ang. <i>Distant Disease-Free Survival</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (z ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ER	Receptor estrogenowy (z ang. <i>Estrogen Receptor</i>)
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (z ang. <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>)
GnRH	Gonadoliberyna (z ang. <i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HER2	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (z ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HT	Hormonoterapia
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IDFS	Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (z ang. <i>invasive-disease-free survival</i>)
IHC	Immunohistochemia (z ang. <i>Immunohistochemistry</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCIS	Rak piersi zrazikowy (z ang. <i>Lobular Carcinoma In Situ</i>)

MMG	Mammografia
MRI	Rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	Inwazyjny bliżej nieokreślony rak piersi (z ang. <i>Not Otherwise Specified</i>)
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PgR	Receptor progesteronowy (z ang. <i>Progesterone Receptor</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QUALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RRS	Instrumenty dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RT	Radioterapia
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SNLB	Biopsja węzła wartowniczego (z ang. <i>Sentinel Lymph Node Biopsy</i>)
TDR	Czas do nawrotu odległego (z ang. <i>Time to Distant Recurrence</i>)
TNM	<i>Tumor, Nodes, Metastases</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) w leczeniu adjuwantowym inwazyjnego raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50): Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi neratynibem”.

Problem zdrowotny

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. W 2016 roku zarejestrowano 18 764 nowych zachorowań na raka piersi i 6 576 zgonów z powodu tego nowotworu.

Populacja docelowa wnioskowanego programu obejmuje pacjentki o wyjściowo złym rokowaniu, gdyż rak HER2-dodatni cechuje się agresywnym przebiegiem, wysokim indeksem proliferacji komórkowej i szczególną zdolnością do tworzenia przerzutów odległych. Dodatkowo, nadmierna ekspresja receptora HER2 związana jest z gwałtownym zniesieniem efektu cytotoksycznego chemioterapii, pomimo początkowej wrażliwości guza na taką terapię i przyczynia się do szybszego wystąpienia nawrotu choroby w tej grupie chorych. Pomimo istotnego przełomu, jakim było wprowadzenie do schematu

leczenia chorych na raka trastuzumabu, wciąż wysoki odsetek pacjentek doświadcza nawrotu choroby. Jak wykazano w badaniu HERA, ogółem w ciągu 10 lat wznowa lub zgon nastąpiły u ok. 30% pacjentek leczonych adjuwantowo trastuzumabem. W międzynarodowych wytycznych z 2019 roku, bazujących na rekomendacjach uzgodnionych podczas konferencji w St Gallen, podkreślono nadal istniejącą, pomimo znaczących postępów w leczeniu wczesnego raka piersi, istotną potrzebę zwiększenia skuteczności leczenia pacjentek z wysokim ryzykiem wznowy. Zgodnie z obowiązującymi w Polsce zasadami refundacji nie ma możliwości dalszej intensyfikacji pooperacyjnego leczenia systemowego w ocenianej populacji docelowej, poza finansowanym ze środków publicznych podaniem trastuzumabu i ewentualnej kontynuacji hormonoterapii.

Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi neratynib, będący nieodwracalnym panerytroblastycznym homologiem onkogenu wirusowego białaczki, który łącząc się z receptorami EGFR, HER2, HER4 lub ich aktywnymi heterodimerami z HER3 hamuje szlaki związane ze wzrostem komórek nowotworowych.

Produkt leczniczy Nerlynx jest wskazany w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z wczesną postacią raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i nadmierną ekspresją/amplifikacją receptora HER2, którzy zakończyli leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie mniej niż rok temu.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, iż w leczeniu okołoperacyjnym chorych na HER2-dodatniego raka piersi zalecana jest chemioterapia w połączeniu z trastuzumabem, który powinien być stosowany przez rok.

Przedłużone leczenie adjuwantowe neratynibem jest opcją leczenia systemowego, zalecaną w większości wytycznych (St Gallen, ESMO, NCCN, GEICAM/SOLTI, ASCO) do rozważenia u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy (wg zróżnicowanych definicji), po ukończeniu rocznej terapii z udziałem trastuzumabu, wyłącznie u chorych na raka wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych. W ocenie korzyści klinicznej ESMO (ESMO-MCBS) przedłużone leczenie uzupełniające neratynibem uzyskało najwyższą ocenę „A”, oznaczającą wysoką korzyść kliniczną (*major benefit*) i wskazania do niezwłocznego objęcia leku refundacją. Wytyczne nie wskazują na inne substancje czynne, które również mogłyby mieć zastosowanie w przedłużonym leczeniu adjuwantowym. Brytyjska agencja HTA wydała w 2019 pozytywną rekomendację refundacyjną dla finansowania przedłużonego leczenia adjuwantowego neratynibem u dorosłych chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie adjuwantowe trastuzumabem w okresie < 1 roku, pod warunkiem, że trastuzumab był jedyną terapią anty-HER2 stosowaną w ramach leczenia adjuwantowego i w przypadku, gdy u pacjentek leczonych wcześniej neoadjuwantowo stwierdzono chorobę resztkową w piersi lub zajęcie węzłów chłonnych.

W warunkach polskich pacjentki po przebytych leczeniu uzupełniającym opartym na trastuzu-

mabie nie otrzymują dalszego leczenia celowanego anty-HER2, a postępowanie u pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych ogranicza się do stosowania uzupełniającej hormonoterapii, obserwacji i wykonywania badań kontrolnych. W związku z powyższym należy uznać, że komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest standardowa opieka bez stosowania terapii anty-HER2, tj. monitorowanie pacjentek i stosowanie uzupełniającej hormonoterapii.

Zakres analiz

Analiza efektywności klinicznej

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa neratynibu, stosowanego w przedłużonym leczeniu uzupełniającym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych i zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2019).

Wyszukiwanie i selekcja badań do przeglądu systematycznego będzie oparta na kryteriach sformułowanych w schemacie PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** spełnienie kryteriów:
 - inwazyjny rak piersi, HER2-dodatni, z obecnością receptorów hormonalnych,
 - zakończenie leczenia uzupełniającego anty-HER2 mniej niż rok temu,
 - wysokie ryzyko wznowy: zajęte węzły chłonne lub brak całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej po leczeniu przedoperacyjnym opartym na chemioterapii i terapii anty-HER2,
 - stan sprawności 0-1 wg WHO;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** neratynib stosowany w przedłużonym leczeniu adjuwantowym zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego i standardowe postępowanie stosowane po zakończeniu leczenia adjuwantowego;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** standardowe postępowanie stosowane po zakończeniu leczenia adjuwantowego +/- placebo;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), przeżycie wolne od choroby (DFS), czas do nawrotu odległego (TDR), przeżycie wolne od choroby odległej (DDFS), częstość występowania przerzutów do OUN (CNSR), jakość życia, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolne (kliniczne i obserwacyjne, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub

badania oparte na rejestrach) w formie pełnotekstowej, oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczających dodatkowych danych do badań pełnotekstowych spełniających pozostałe kryteria włączenia.

Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Nerlynx należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia raka piersi, w przypadku wznowy choroby, ujawniają się w ciągu całego życia chorego. W przypadku stwierdzenia braku różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Nerlynx w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. W przypadku istotnego współpłacenia świadczeniobiorców za leczenie, w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii

alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej.

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

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania neratynibu we wskazaniu leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Nerlynx w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia neratynibem jako świadczenia gwarantowanego w przedłużonym leczeniu uzupełniającym raka piersi, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po objęciu refundacją leku Nerlynx w rozważanym wskazaniu.

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

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia HER2-dodatniego raka piersi po zakończeniu leczenia uzupełniającego anty-HER2, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

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

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

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) w przedłużonym leczeniu adjuwantowym inwazyjnego raka piersi, HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy, w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50): Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi neratynibem”.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Rak piersi (ICD-10: C50)

Rak piersi jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego (Krzemieński 2019).

W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rak piersi jest oznaczony kodem C.50. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację raka piersi wg ICD-10 z podziałem ze względu na lokalizację guza.

Tabela 1. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (ICD-10 2016).

ICD-10	Rozpoznanie
C.50	Nowotwór złośliwy piersi
C.50.0	Brodawka i otoczka brodawki sutkowej
C.50.1	Centralna część piersi
C.50.2	Kwadrant górny wewnętrzny piersi
C.50.3	Kwadrant dolny wewnętrzny piersi
C.50.4	Kwadrant górny zewnętrzny piersi
C.50.5	Kwadrant dolny zewnętrzny piersi
C.50.6	Część pachowa piersi
C.50.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie piersi
C.50.9	Pierś, umiejscowienie nieokreślone

W 2018 roku WHO opracowało aktualizację klasyfikacji ICD – ICD-11. W tabeli poniżej przedstawiono kody rozpoznań w odniesieniu do raka piersi.

Tabela 2. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów piersi (ICD-11 2018).

ICD-11	Rozpoznanie
2C60	Rak piersi, typ specjalny
2C61	Inwazyjny rak piersi
2C61.0	Inwazyjny, przewodowy rak piersi
2C61.1	Inwazyjny, zrazikowy rak piersi
2C61.2	Inwazyjny, pleomorficzny, zrazikowy rak piersi
2C61.3	Inwazyjny rak piersi z cechami raka przewodowego i zrazikowego
2C61.4	Inwazyjny rak piersi, nieokreślony typ
2C62	Rak zapalny piersi
2C63	Złośliwy guz liściasty piersi
2C64	Lity rak brodawkowy piersi z cechami inwazji
2C65	Zespół dziedzicznego raka sutka i jajnika
2C6Y	Inne, specyficzne nowotwory złośliwe piersi
2C6Z	Złośliwe nowotwory piersi niespecyficzne

Ponadto, w klasyfikacji ICD-11 rozpoznanie można dodatkowo uzupełnić kodem odpowiadającym szczegółowemu umiejscowieniu guza. W tabeli poniżej zestawiono informacje dotyczące kodów ICD-11 związanych z lokalizacją nowotworu.

Tabela 3. Klasyfikacja ICD-11 dotycząca umiejscowienia guza (ICD-11 2018).

ICD-11	Rozpoznanie
lokalizacja boczna	
XK9J	obustronna
XK8G	strona lewa
XK9K	strona prawa
XK70	jednostronna, lokalizacja niespecyficzna
XK6G	strona nieokreślona
specyficzna lokalizacja anatomiczna	
XA12C1	piers
XA5MC5	brodawka sutkowa
XA85A1	gruczoły mleczne
XA2JK3	otoczka sutkowa
XA0US1	centralna część piersi
XA2Q54	górną, zewnętrzną kwadrant piersi

ICD-11	Rozpoznanie
XA3LS6	górnny wewnętrzny kwadrant piersi
XA94U2	dolny zewnętrzny kwadrant piersi
XA0VX8	dolny wewnętrzny kwadrant piersi
XA3PG5	część pachowa piersi
XA0T50	fałd podsutkowy

2.2 Etiologia i patofizjologia

U około 75% chorych na raka piersi nie występują żadne znane czynniki zachorowania. Do czynników zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi należą:

- wiek – zachorowalność wzrasta po 35 r.ż., szczyt przypada na wiek 50-70 lat;
- czynniki genetyczne – około 10% cechuje rodzinne występowanie raka piersi, szczególnie u krewnych 1. stopnia, ryzyko rozwoju nowotworu wzrasta, gdy nowotwór wystąpił przed 35 r.ż.; rak piersi uwarunkowany genetycznie może współwystępować z innym nowotworem np. jajnika, trzonu macicy, gruczołu krokowego lub jelita grubego. Przyczyną są mutacje genów BRCA1, BRCA2 i TP53. Ryzyko rozwoju raka piersi u nosicielek tych mutacji sięga 50-85%. Możliwe jest również występowanie zespołów dziedzicznych, w których występują rak piersi jak np. zespół Li i Fraumeniego, Lyncha II, Cowden, Peutza i Jeghersa, ataksja-teleangiektazja, Klifneltera;
- czynniki hormonalne – wczesna pierwsza miesiączka oraz późna menopauza, brak potomstwa lub późne macierzyństwo; doustne środki antykoncepcyjne z estrogenami, długotrwała hormonalna terapia zastępcza;
- otyłość – zwłaszcza u kobiet po menopauzie;
- choroby proliferacyjne – zmiany rozrostowe typu hiperplazji zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi, a rozrost wewnątrzprzewodowy z atypią uważa się za stan przedrakowy;
- wcześniejszy rak piersi – lub inne choroby rozrostowe piersi np. atypowa hiperplazja, przedinwazyjny rak zrazikowy piersi itd.;
- dieta – zwiększone spożycie tłuszczów zwierzęcych oraz alkoholu, działanie ochronne prawdopodobnie wykazuje spożycie ubogotłuszczowych produktów mlecznych oraz pokarmów bogatych w wapń i witaminę D3;

- promieniowanie jonizujące – ekspozycja na promieniowanie jonizujące, szczególnie np. radioterapia klatki piersiowej przed 30 r.ż.

Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi może zostać oszacowane za pomocą różnych metod, między innymi np. skali Gaila, która uwzględnia wiek pojawienia się pierwszej miesiączki, liczbę wcześniejszych biopsji piersi, obecność atypowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek pacjentki. Ocena punktacji w powyższej skali umożliwia kwalifikację chorych z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi do działań profilaktycznych (*Jassem 2018*).

2.3 Rozpoznanie

Często w początkowych stadiach choroby rak piersi pozostaje bezobjawowy, a pierwsze podejrzenie nowotworu nasuwa się w momencie stwierdzenia palpacyjnie wyczuwalnego guzka w piersi lub zmiany skórnej lub stwierdzenia zmiany w mammografii wykonanej w ramach badań przesiewowych. Rozpoznanie potwierdza się badaniem cytologicznym lub histologicznym materiału pobranego drogą biopsji: aspiracyjnej cienkoigłowej lub gruboigłowej (*Krzemieniecki 2019*). Wśród badań pomocniczych mających na celu określenie stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej wykonuje się badania laboratoryjne i obrazowe:

- mammografię – podstawowe badanie służące do rozpoznania raka piersi, główne cechy zmiany, które powinny nasunąć podejrzenie raka piersi to: nieostro odgraniczone zagęszczenia tkanek miękkich, tworzące najczęściej tzw. guzki spikularne (nieregularny środek i liczna wypustki), które u blisko 90% świadczą o raku inwazyjnym oraz mikrozwapnienia, obecne w około 60% przypadków raka piersi, o złośliwym charakterze zmiany świadczą mikrozwapnienia linearne lub grudkowe, natomiast zwapnienia w obrębie skóry i naczyń lub duże, dobrze odgraniczone zwapnienia pierścieniowate, plamiste, okrągłe lub owalne nie sugerują rozpoznania raka piersi (*Krzemieniecki 2019*); badanie MMG jest wykonywane w dwóch podstawowych projekcjach (skośnej i górno-dolnej) (*Jassem 2018*); przesiewowe wykonywanie mammografii jest zalecane przez większość towarzystw naukowych na świecie, rekomendacje te różnią się jednak w zakresie wieku, w którym powinno się rozpocząć i kończyć badania kontrolne, a także częstotliwości ich wykonywania. W warunkach polskich realizowany jest program profilaktyki onkologicznej skierowany do pacjentek w wieku 50-69 lat, którym przysługuje bezpłatne badanie

mammograficzne piersi co dwa lata (lub co rok jeśli występują czynniki ryzyka rozwoju raka piersi) (MZ 2018);

- USG – badanie stanowiące uzupełnienie mammografii. Ultrasonografia umożliwia diagnostykę różnicową torbieli i włókniakogruczolaków, przydatne do badania piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej (szczególnie u młodych kobiet), u których ocena mammografii jest utrudniona (Krzemieniecki 2019);
- MRI – badanie obrazowe o największej czułości (około 95%), stosowane standardowo u kobiet z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka zachorowania na raka piersi (tj. chorych z mutacją genów *BRCA1* i *BRCA2*), a również o pacjentek z podejrzeniem raka piersi, które w przeszłości były poddane operacji plastycznej piersi (np. implantacja protezy). Rola MRI stopniowo się zwiększa, szczególnie ze względu na szczegółowe obrazowanie rozległości naciekania nowotworu w przypadku pacjentów, u których wcześniejsze badania (mammografia, USG) są rozbieżne. Ponadto, MRI znajduje zastosowanie w różnicowaniu wznowy miejscowej i nietypowych zmian popromiennych (Krzemieniecki 2019);
- badanie patomorfologiczne – klasyfikacja histologiczna raka piersi obejmuje dwa typy: rak przedinwazyjny – stanowiący około 20% przypadków, przewodowy (DCIS) i zrazikowy (LCIS) oraz rak inwazyjny (naciekający) – dotyczący około 80% chorych: inwazyjny bliżej nieokreślony (NOS, z ang. *not otherwise specified*), zrazikowy, rdzeniasty, śluzotwórczy, cewkowy, inne rzadkie typy. Lepszym rokowaniem cechują się raki: rdzeniasty, śluzotwórczy i cewkowy. Rak zrazikowy charakteryzuje się trudnościami diagnostycznymi, ponieważ bardzo rzadko towarzyszą mu mikrozwapnienia (Krzemieniecki 2019);
- badania molekularne – mają na celu określenie podtypu raka: luminalny A, luminalny B, HER2+ nieluminalny oraz potrójnie ujemny. Powyższy podział jest podstawą nowoczesnych, zindywidualizowanych technologii leczenia systemowego (Krzemieniecki 2019);
- badania laboratoryjne – możliwe oznaczenie markerów raka piersi jak np. CA 15.3 lub CEA, jednak powyższe badania nie są zaleca w rutynowej praktyce klinicznej (Krzemieniecki 2019).

Amerykańskie towarzystwo ACR (z ang. *American College of Radiology*) opracowało system oceny zmian w piersi znajdujący zastosowanie w opisie badań MMG, MRI i USG – system BIRADS (z ang. *Breast Imaging Reporting and Data System*). W celu ustalenia stopnia wiarygodności uzyskanego wyniku oprócz opisu badania obrazowego powinno się zawrzeć ponadto informacje o budowie piersi. Wg systemu ACR wyróżnia się 4 typy piersi:

- typ 1 – budowa tłuszczowa (tkanka tłuszczowa zajmuje > 75% piersi);
- typ 2 – budowa tłuszczowo-gruczołowa z rozproszonymi obszarami tkanki włóknisto-gruczołowej;
- typ 3 – budowa gruczołowo-tłuszczowa (tkanka gruczołowa stanowi 51-75% piersi, niska czułość badania MMG);
- typ 4 – budowa gruczołowa (tkanka gruczołowa stanowi > 75% piersi; czułość badania MMG bardzo niska) (Jassem 2018).

W tabeli poniżej przedstawiono kategorie końcowych wniosków wg systemu BIRADS dla MMG, USG i MRI (Jassem 2018).

Tabela 4. Kategorie końcowych wniosków wg systemu BIRADS (Jassem 2018).

Kategoria	Opis	Uwagi
0	Ocena niekompletna	Należy wykonać dodatkowe badania i porównać je z wcześniejszymi badaniami
1	Prawidłowy obraz piersi	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa — 0%
2	Zmiana łagodna	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa — 0%
3	Zmiana prawdopodobnie łagodna	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa nie przekracza 2%. Standardowym postępowaniem jest obserwacja i badania kontrolne. BIRADS 3 w MMG i USG jest obecnie wskazaniem do wykonania badania kontrolnego po 6 miesiącach i jeżeli zmiana jest stabilna — po kolejnych 6 miesiącach, a następnie po 12 miesiącach i kolejnych 12 miesiącach. Dla kategorii BIRADS 3 w badaniu MR zaleca się badanie kontrolne po 2–3 miesiącach
4	Zmiana podejrzana	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa zawiera się w granicach 2–95%; zalecana weryfikacja mikroskopowa. W MMG i USG kategorię 4 dzieli się na 3 podkategorie: 4A — prawdopodobieństwo zmiany złośliwej > 2% do ≤ 10% 4B — prawdopodobieństwo zmiany złośliwej > 10% do ≤ 50% 4C — prawdopodobieństwo zmiany złośliwej > 50% do ≤ 95%
5	Zmiana złośliwa	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa przekracza 95%. Konieczna weryfikacja mikroskopowa. Ujemny wynik badania mikroskopowego nie wyklucza złośliwego charakteru zmiany i nie zwalnia z konieczności wykonania zabiegu operacyjnego. Jeśli przewiduje się zastosowanie indukcyjnego leczenia systemowego, konieczne jest uzyskanie rozpoznania histopatologicznego na podstawie materiału pochodzącego z biopsji gruboigłowej, biopsji wspomaganą próżnią lub otwartej. Umożliwia to określenie cech morfologicznych nowotworu (stopień zróżnicowania, obecność ER/PR i HER2), decydujących o wyborze metody leczenia.
6	Rozpoznany rak piersi	Rak piersi potwierdzony w biopsji przeprowadzonej przed wykonaniem ocenianego badania piersi MMG, USG czy MR

Ostateczne rozpoznanie raka piersi jest stawiane na podstawie badania histopatologicznego i jest warunkiem bezwzględnym rozpoczęcia leczenia. Materiał do badania uzyskuje się drogą biopsji pod kontrolą mammografii, rezonansu magnetycznego lub USG, przed podjęciem leczenia pierwotnego. Naj-

częściej tkankę pobiera się poprzez biopsję gruboigłową, chociaż w niektórych przypadkach możliwe jest przeprowadzenie biopsji cienkoigłowej. W uzyskanym materiale oznacza się stan receptorów ER i PgR oraz ekspresję HER2 i Ki67, co może wskazywać na przebieg choroby i rokowanie. Wg klasyfikacji WHO dotyczącej zmian rozrostowych piersi wyróżnia się:

- łagodne zmiany rozrostowe;
- wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe (UDH, z ang. *usual ductal hyperplasia*);
- zmiany prekursorowe: rak przewodowy (DCIS, z ang. *ductal carcinoma in situ*), rak zrazikowy (LCIS, z ang. *lobular carcinoma in situ*); wg klasyfikacji WHO z 2012 roku wyróżnia się 3 podtypy LCIS: klasyczny, z martwicą oraz ze znaczną atypią (pleomorficzny, typowy dla DCIS, jednak bez charakterystycznej ekspresji e-kadheryn); rak zrazikowy nie jest typowym nowotworem, ani stanem przedrakowym, natomiast istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia naciekającego raka piersi;
- zmiany brodawkowe;
- naciekający rak piersi (*Jassem 2018*).

W tabeli poniżej przedstawiono uproszczoną klasyfikację WHO nowotworów piersi.

Tabela 5. Uproszczona klasyfikacja WHO nowotworów piersi (*Jassem 2018*).

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
Łagodne zmiany proliferacyjne	Gruźlica stwardniająca
	Gruźlica apokrynowa
	Blizna promienista/złożona zmiana stwardniająca
	Gruźlak cewkowy Gruźlak przewodowy
Wewnątrzprzewodowe zmiany proliferacyjne	Zwykła hiperplazja przewodowa
	Zmiany walcowatokomórkowe (w tym płaska atypia nabłonkowa)
	Atypowa hiperplazja przewodowa
Zmiany prekursorowe	Rak przewodowy <i>in situ</i> (DCIS)
	Neoplazja zrazikowa (rak zrazikowy <i>in situ</i> , atypowa hiperplazja zrazikowa)
	Rak zrazikowy <i>in situ</i> (LCIS)
Zmiany brodawkowe	Brodawczak wewnątrzprzewodowy:
	— z atypową hiperplazją
	— z rakiem przewodowym <i>in situ</i>
	— z rakiem zrazikowym <i>in situ</i>
	Wewnątrzprzewodowy rak brodawkowy Lity rak brodawkowy <i>in situ</i>
Naciekający rak piersi	Rak mikroinwazyjny

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
	Rak naciekający bez specjalnego typu – najczęstsza postać (70-80% raków naciekających)
	Rak naciekający zrazikowy – 10%
	Rak cewkowy
	Rak sitowaty
	Rak śluzowy
	Rak metaplastyczny
	Rak rdzeniasty (medularny)
Nowotwory mezenchymalne	Guzkowe zapalenie powięzi
	Naczyniak
	Mięsak naczyniowy
Nowotwory włóknistonabłonkowe	Gruczolakowłókniak
	Guz liściasty (łagodny, graniczny, złośliwy)

Ze względu na to, że wśród raków piersi tego samego typu histologicznego występują wyraźne różnice w zakresie cech biologicznych, w rozpoznaniu patomorfologicznym podaje się dodatkowo stopień histologicznej złośliwości (nie dotyczy to raka rdzeniastego i mikroinwazyjnego). Aktualnie, zgodnie z zaleceniami WHO i AJCC rekomenduje się ocenę histologicznej złośliwości na podstawie klasyfikacji Blooma-Richardsona-Scarffa w modyfikacji Elstona i Ellisa, przedstawionej w tabeli poniżej (Jassem 2018).

Tabela 6. Ocena stopnia histologicznej złośliwości (Jassem 2018).

Cecha	Wynik	Ostateczna ocena stopnia złośliwości obejmująca zsumowanie niniejszych wyników
Formowanie cewek i gruczołów	> 75%	1
	10 – 75 %	2
	< 10%	3
Pleomorfizm jądrowy (stopień atypii jądrowej)	małe, regularne, jednorodne	1
	umiarkowanie powiększone i niejednorodne	2
	wyraźnie pleomorficzne	3
Liczba figur podziału komórek raka	zależy od wielkości pola widzenia mikroskopu	1 – 3

Elementem oceny patomorfologicznej jest określenie przy użyciu IHC (z ang. *Immunohistochemistry*) ekspresji receptorów hormonalnych – ER (z ang. *estrogen receptor*) oraz PgR (z ang. *progesterone receptor*), a także stanu HER2 i Ki67. Powyższe badanie należy powtórzyć w przypadku wznowy lub przerzutu, ponieważ w trakcie progresji może dojść do zmiany stanu receptorów. Stan HER2 ocenia się za pomocą 4-stopniowej skali zaproponowanej w 2013 roku przez komitet ASCO/CAP (z ang. *American*

Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists) (Jassem 2018). W tabeli poniżej przedstawiono niniejszą skalę.

Tabela 7. Skala oceny HER2 i interpretacja wg ASCO/CAP (Jassem 2018).

Wynik	Interpretacja (stan receptora HER2)
0 1+	<u>wynik ujemny</u>
2+	<u>wynik niejednoznaczny (graniczny)</u> – słabe lub średnie wybarwienie błonowe w $\geq 10\%$ komórek raka naciekającego lub silne całkowite wybarwienie $< 10\%$ komórek raka naciekającego; wymaga dalszego postępowania diagnostycznego — ocena metodą ISH z tego samego materiału lub ponownej oceny IHC, lub ISH z innego materiału z badanego nowotworu
3+	<u>wynik dodatni</u> – silne, całkowite wybarwienie błonowe $\geq 10\%$ komórek raka naciekającego

ISH *in situ* hybridization.

W przypadku uzyskania wyniku 2+, który jest niejednoznaczny (graniczny) wymagana jest ocena liczby kopii genu *HER2* metodą hybrydyzacji *in situ* np. FISH (z ang. *fluorescent in situ hybridization*) lub CISH (z ang. *chromogenic in situ hybridization*). W tabeli poniżej przedstawione kryteria oceny stanu receptora HER2 metodami hybrydyzacji *in situ* (Jassem 2018).

Tabela 8. Ocena stanu receptora HER2 metodami hybrydyzacji *in situ* (Jassem 2018).

Wynik	Kryteria	
	Dla pojedynczej sondy	Dla podwójnej sondy
ujemny (bez amplifikacji)	średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> $< 4,0$ sygnałów na komórkę	wskaźnik <i>HER2/CEP17</i> $< 2,0$ i średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> $< 4,0$ sygnałów na komórkę
niejednoznaczny*	średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> $\geq 4,0$ i $< 6,0$ sygnałów na komórkę*	wskaźnik <i>HER2/CEP17</i> $< 2,0$ i średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> $\geq 4,0$ do $< 6,0$ sygnałów na komórkę*
dodatni (z amplifikacją)	średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> $\geq 6,0$ sygnałów na komórkę [^]	wskaźnik <i>HER2/CEP17</i> $\geq 2,02$, bez względu na średnią liczbę kopii genu <i>HER2</i> lub średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> $\geq 6,0$ sygnałów na komórkę, bez względu na wskaźnik <i>HER2/CEP17</i>

* należy przeprowadzić ponowną ocenę metodą ISH w tym samym materiale lub wykonać nowe badanie IHC lub ISH w innym materiale z badanego nowotworu;

[^] ocenione w homogennej i ciągłej populacji w 10% lub więcej komórek raka naciekającego.

Ocena wskaźnika proliferacji Ki67 polega na określeniu odsetka jąder komórek raka wybarwionych przy zastosowaniu przeciwciał Ki67 w mikroskopie świetlnym. Aktualnie, nie ustalono kryterium dodatniego odczynu, ale zazwyczaj wartość odcięcia dla wysokiej proliferacji zawiera się w przedziale 20-29% (Jassem 2018).

Ekspresję ER i PgR ocenia się w materiale tkankowym utrwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie. Receptory te można także ocenić metodą immunopatologiczną w utrwalonych w alkoholu preparatach cytologicznych, jednak badanie to jest mniej wiarygodne i powinno być stosowane

wane jedynie wówczas, gdy nie ma możliwości uzyskania materiału tkankowego. Obecnie w kwalifikacji do leczenia hormonalnego każdy odczyn w $\geq 1\%$ komórek raka traktowany jest jako dodatni. Z uwagi na fakt, że w trakcie progresji nowotworu może dojść do zmiany stanu receptorów zaleca się ich ponowną ocenę w zmianach wtórnych (Jassem 2018).

Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM przedstawionej w tabeli poniżej (Krzemieniecki 2019).

Tabela 9. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (rewizja 8. TNM z 2017 r.) (Krzemieniecki 2019).

Anatomiczny stopień zaawansowania [^]	TNM	Opis
0 (<i>in situ</i>)	Tis, N0, M0	Cecha T:
I (stadium miejscowe)	IA T1, N0, M0	T0 – nie stwierdza się guza pierwotnego Tis – rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>): rak przewodowy (DCIS, z ang. <i>ductal carcinoma in situ</i>), choroba Pageta bez towarzyszącego ogniska raka naciekającego lub <i>in situ</i> w gruczołach piersiowych
	IB T0, N1mi, M0 T1, N1mi, M0	T1 – guz ≤ 2 cm (T1mi ≤ 1 mm, T1a > 1 mm i ≤ 5 mm, T1b > 5 mm i ≤ 10 mm, T1c > 10 mm i ≤ 20 mm) T2 – guz < 2 cm i ≤ 5 cm T3 – guz > 5 cm
II (stadium regionalne wczesne)	IIA T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0	T4 – guz każdej wielkości naciekający ścianę klatki piersiowej lub skórę (tj. owrzodzenie skóry lub makroskopowe guzki w skórze*, zmiany te mogą występować w każdym innym stopniu zaawansowania T1-3)
	IIB T2, N1, M0 T3, N0, M0	T4a – naciekanie ściany klatki piersiowej (naciekanie mięśni piersiowych nie oznacza naciekania ściany klatki piersiowej) T4b – naciekanie skóry (bez obrazu raka zapalnego) T4c – łącznie obecność cech charakteryzujących T4a i T4b T4d – obraz raka zapalnego
III (stadium regionalne późne)	T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0	Cecha N:
	IIIB T4, N0-2, M0	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 [średnia 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 po stronie guza (N3c)
	IIIC T1-4, N3, M0	Cecha M:
	IV (stadium uogólnione)	T1-4, N1-3, M1

Anatomiczny stopień zaawansowania [^]	TNM	Opis
		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; [*] za naciekanie skóry nie uważa się: zaciągnięcia skóry, wciągnięcia brodawki i innych niewymienionych jako naciekanie.		

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia choroby, typu i stopnia zaawansowania oraz szybkiego wdrożenia skutecznego leczenia. Do najważniejszych czynników mających znaczenie rokownicze zalicza się: wielkość guza, typ histologiczny raka i stopień jego złośliwości, obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych oraz liczba węzłów zajętych przerzutami, stan ER i PR, naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych, stan HER2, wskaźnik proliferacji Ki67 oraz podtyp biologiczny (*Jassem 2018*).

Nieleczony rak piersi nieuchronnie prowadzi do zgonu. Nowotwór może rosnąć szybko lub rozwijać się miejscowo i powoli, jednak w obu przypadkach doprowadza do destrukcji gruczołu, owrzodzeń i martwicy (*Krzemiecki 2019*).

Odsetek 5-letnich przeżyć jest różny w zależności od stopnia zaawansowania: w I stopniu wynosi aż 95%, a w stopniu IV < 5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce oszacowano na 74% (*Krzemiecki 2019*).

Rak HER2-dodatni cechuje się agresywnym przebiegiem, wysokim indeksem proliferacji komórkowej i szczególną zdolnością do tworzenia przerzutów odległych (*Ferretti 2007*). Obecność nadmiernej ekspresji HER2 jest uznawana za niezależny zły czynnik rokowniczy raka piersi. To niekorzystne rokowanie może ulec poprawie poprzez zastosowanie terapii anty-HER2 (*Joensuu 2006, Dawood 2010*). Wprowadzenie trastuzumabu stanowiło niekwestionowany przełom i zmieniło przebieg naturalny raka HER2-dodatniego, w którym przeżycie stało się podobne jak w raku HER2-ujemnym (*Dawood 2010*). Niemniej, pomimo istotnej poprawy skuteczności leczenia HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium, względem samej chemioterapii i leczenia lokoregionalnego, istotny odsetek chorych (ok. 40%) nadal doświadcza wznowy nowotworu (*Cameron 2017*).

Raki z ekspresją receptorów hormonalnych są wrażliwe na hormonoterapię i wykazują się mniejszą wrażliwością na chemioterapię, jednak zwykle wiąże się z nimi lepsze rokowanie (*Jassem 2018*).

2.5 Obraz kliniczny

Początkowy obraz raka piersi nierzadko jest bezobjawowy, a rozpoznanie schorzenia jest stawiane na podstawie badań obrazowych i histopatologicznych. W takim stadium nowotworu leczenie jest wysoce skuteczne, jednak rzadko wdrażane ze względu na niemy obraz kliniczny. Wraz z zaawansowaniem choroby pojawiają się objawy:

- wyczuwalny palpacyjnie guz piersi;
- zmiana kształtu, wielkości lub sprężystości sutka;
- wciągnięcie skóry lub brodawki;
- zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
- wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty);
- zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy”);
- poszerzenie żył skóry sutka;
- owrzodzenie skóry sutka;
- powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym (Krzemieniecki 2019).

2.6 Epidemiologia

Głównym źródłem polskich danych jest Krajowy Rejestr Nowotworów, zgodnie z którym rak piersi był pierwszym pod względem zachorowalności oraz drugim pod względem umieralności nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet w Polsce: w 2016 roku zarejestrowano 18 764 nowych zachorowań na raka piersi i 6576 zgonów z powodu tego nowotworu (KRN 2019). Wyższą zachorowalność na raka piersi, szacowaną z udziałem danych Narodowego Funduszu Zdrowia (zapadalność rejestrowana) podaje publikacja Ministerstwa Zdrowia: Mapy Potrzeb Zdrowotnych: 24,1 tys. przypadków z 2016 roku. W tej samej publikacji chorobowość rejestrowaną na dzień 31.12.2016, uwzględniającą zachorowania od 2009 roku, oszacowano na 243,8 tys. osób (MPZ 2018).

W roku 2016 współczynnik zapadalności na raka piersi wśród kobiet wyniósł w Polsce 93,85 (współczynnik surowy) / 73,26 (standaryzacja na populację Europy) na 100 tys. (KRN 2019). Natomiast oszacowany w Mapach Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia współczynnik zapadalności rejestrowanej (dla obu płci) w 2016 roku wyniósł 62,8 / 100 tys. ludności (MPZ 2018). Współczynnik umieralności na raka piersi wśród kobiet w Polsce w roku 2016 wyniósł 32,73 (współczynnik surowy) / 21,67 (standaryzacja na populację Europy) na 100 tys. (KRN 2019).

Prognozy dotyczące zapadalności na raka piersi w Polsce w latach 2010-2025, przedstawione w publikacji *Didkowska 2009*, wskazują na zwiększanie się zachorowalności na nowotwory piersi we wszystkich grupach wiekowych, z największym wzrostem w grupie kobiet między 50. a 69. rokiem życia. Przewidywana na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowalność na raka piersi w 2020 wyniesie ok. 19,4 tys. przypadków i ok. 21,1 tys. przypadków w roku 2025 (*Didkowska 2009*). Natomiast zgodnie z prognozami Ministerstwa Zdrowia (wg wariantu „uśrednionego”) w 2022 r. w Polsce zapadalność rejestrowana będzie wynosiła 25,3 tys. i do 2031 r. wzrośnie do 27,1 tys. (wzrost o 7,1 %) (*MPZ 2018*).

Informacji o liczbie pacjentek objętych programem lekowym „Leczenie raka piersi” dostarczają uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Liczba osób objętych programem lekowym „Leczenie raka piersi”.

Nazwa	Kod	2016 II kw.	2016 IV kw.	2017 II kw.	2017 IV kw.	2018 II kw.	2018 IV kw.	2019 II kw.
Diagnostyka w programie leczenia adjuwantowego raka piersi	5.08.08.0000015	2 130	3 761	3 045	4 497	2 859	4 229	2 507
Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi ¹	5.08.08.0000014	776	1 290	1 521	2 563	2 275	3 705	2 923
Trastuzumabum - P - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000065	3 415	5 203	4 736	6 456	1 127	1 530	1 529
Trastuzumabum - SC - podskórnice - 1 mg	5.08.09.0000140	-	-	-	-	4 176	5 581	3 966
Lapatynibum - O - doustnie (oral, per mouthL) - 1 MG	5.08.09.0000042	465	653	476	697	502	710	496
Pertuzumabum - P - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000113	-	142	327	548	649	889	868

1 do II kw. 2017 r. wyłącznie w programie leczenia zaawansowanego raka piersi.

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

W raporcie opublikowanym w 2016 (*Nojszewska 2016*) oszacowano całkowite obciążenie ekonomiczne, którego doświadcza społeczeństwo w związku z nowotworami u kobiet (rak piersi, jajnika i macicy), poprzez identyfikację, pomiar i wycenę kosztów wspomnianych chorób. Raport został przygotowany w oparciu o metodę analizy kosztów choroby (ang. *cost-of-illness*) i obejmował 5-letni okres, od 2010 do 2014 roku. Analiza miała charakter retrospektywny i była oparta o dane dotyczące chorobowości. W szacowaniu kosztów przyjęto podejście „z góry na dół”, tj. szacowanie z wykorzystaniem zagregowanych danych epidemiologicznych i dotyczących zużycia świadczeń zdrowotnych. W raporcie uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne (wydatki NFZ) oraz koszty pośrednie, będące odzwierciedleniem strat gospodarczych wywołanych zmniejszeniem możliwości świadczenia pracy przez osoby chore i ich opiekunów, czego efektem jest zmniejszenie produkcji w gospodarce. Dokonano również oceny skutków analizowanych nowotworów (w tym raka piersi) dla sektora finansów publicznych. Wyniki analizy kosztów raka piersi *Nojszewska 2016* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Zestawienie wszystkich rodzajów kosztów gospodarczych dla społeczeństwa spowodowanych rakiem piersi (ICD-10: C50) w Polsce, w latach 2010-2014 [mln zł] (*Nojszewska 2016*).

Kategoria kosztów	2010	2011	2012	2013	2014
Koszty bezpośrednie [mln zł]					
Wydatki NFZ	521,3	478,7	489,1	518,5	543,8
Koszty pośrednie [mln zł]					
Absenteizm chorych	359,8	408,9	461,7	486,2	527,0
Prezenteizm chorych	206,8	227,5	220,5	213,3	221,3
Absenteizm opiekunów	1,4	1,6	1,7	1,8	2,0
Prezenteizm opiekunów	479,8	515,7	538,4	544,2	552,1
Niesprawność do pracy	823,7	782,7	908,5	993,3	972,4
Przedwczesne zgony	624,2	672,2	648,3	724,1	794,4
Skutki dla sektora finansów publicznych [mln zł]					
Renty	147,1	145,7	141,7	155,0	126,0
Zasiłki chorobowe	42,8	47,1	51,6	56,7	59,8
Świadczenia rehabilitacyjne	16,6	24,5	36,7	39,8	44,6
Rehabilitacja lecznicza	1,0	1,4	1,8	2,6	3,2
Renty socjalne	0,2	0,2	0,3	0,4	0,8
Utracone dochody PIT	110,1	112,8	121,3	131,7	138,1
Utracone dochody CIT	51,7	51,5	53,4	53,9	53,7

Kategoria kosztów	2010	2011	2012	2013	2014
Utracone dochody z akcyzy	95,8	98,0	102,6	108,2	111,2
Utracone dochody z VAT	187,0	196,0	203,1	211,8	216,0
Utracone składki na ubezpieczenie społeczne	298,7	319,4	354,3	389,3	406,6
Utracone składki na ubezpieczenie zdrowotne	95,5	97,7	103,5	110,6	115,0

Z przedstawionych wyliczeń wynika, że największe koszty ponoszone przez społeczeństwo polskie z powodu raka piersi należą do kategorii kosztów pośrednich i są to koszty wynikające z niesprawności do pracy (972,4 mln zł w 2014 r.), przedwczesnych zgonów (794,4 mln zł w 2014 r.), prezenteizmu opiekunów (552,1 mln zł w 2014 r.) oraz absenteizmu chorych (527,0 mln zł w 2014 r.). Koszty w każdej z wymienionych kategorii przekraczają całkowite roczne wydatki poniesione na leczenie raka piersi przez NFZ (543,8 mln zł w 2014 r.). Ponadto w większości z analizowanych kategorii notowano wzrost kosztów w rozpatrywanym, 5-letnim przedziale czasowym, z wyjątkiem wykazujących trend spadkowy wydatków na renty.

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Jakość życia chorych na raka piersi jest niższa w porównaniu ze zdrową populacją. Najbardziej uciążliwe dla pacjentek jest zmęczenie, ból piersi, obrzęk chłonny, co powoduje złe samopoczucie psychiczne i problemy społeczne. Wykazano również związek pomiędzy nasileniem utraty apetytu, osłabienia, obrazu ciała, bólu a funkcjonowaniem seksualnym i ogólnym poziomem jakości życia. Za jeden z najsilniejszych czynników wpływających na obniżenie jakości życia chorych jest stres – jak wykazano u 25% chorych rok po przeprowadzonym zabiegu amputacji piersi odnotowywany jest wysoki poziom stresu, a wiele kobiet po leczeniu chirurgicznym doświadcza dolegliwości fizycznych (obrzęk limfatyczny, uczucie duszności) i zgłasza zmęczenie. Najbardziej zadowolone z zabiegu operacyjnego i wyniku kosmetycznego są chore leczone metodą BCT, a najmniej pacjentki, u których wykonano mastektomię. Najwyższą jakość życia podają pacjentki po mastektomii z jednoczasową rekonstrukcją piersi. Niezwykle istotnym wydaje się dążenie do zabiegów operacyjnych o jak najmniejszej rozległości.

Inne determinanty jakości życia stanowią lęk i depresja, które cechuje negatywny związek z oceną jakości życia i poziomem akceptacji choroby (*Ośmiatowska 2018*). Badania przekrojowe pokazują, że około 1/3 pacjentek z rozpoznaniem raka piersi spełnia kryteria zaburzeń depresyjnych, a 6% - zaburzeń lękowych ocenianych wg. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Mosher 2013, Willis 2015)*.

2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Pomimo istotnego przełomu, jakim było wprowadzenie do schematu leczenia chorych na raka terapii celowanej skierowanej przeciwko HER2 – trastuzumabu, wciąż wysoki odsetek pacjentek doświadcza nawrotu choroby. Jak wykazano w badaniu z randomizacją HERA, ogółem w ciągu 10 lat wznowa lub zgon nastąpiły u ok. 30% pacjentek leczonych adjuwantowo trastuzumabem (*Cameron 2017*). Wnio-skowany program przedłużonego leczenia adjuwantowego neratynibem adresowany jest do chorych, u których wysokie ryzyko wznowy związane jest, poza wysoką agresywnością HER2-dodatniego podty-pu nowotworu, z wysokim stopniem zaawansowania choroby (zajęte węzły chłonne) i/lub z obecnością choroby resztkowej po przedoperacyjnym leczeniu systemowym opartym na chemioterapii i terapii anty-HER2. Obie wymienione cechy choroby związane są ze znacznie pogorszonym rokowaniem.

Jak stwierdzono w długookresowym badaniu HERA, ryzyko wznowy lub zgonu u chorych na wczesne-go, HER2-dodatniego raka piersi jest szczególnie wysokie, pomimo adjuwantowego leczenia z udziałem trastuzumabu, u chorych z wyjściowo zajęтыми węzłami chłonnymi. W przypadku zajęcia 1-3 węzłów chłonnych ryzyko to w ciągu 10 lat od leczenia lokoregionalnego wynosi ponad 25%, a przy zajęciu ≥ 4 węzłów chłonnych – ponad 45% (w porównaniu do 20% w grupie pacjentek bez zajętych węzłów chłonnych; *Cameron 2017*). W tym samym, długookresowym badaniu stwierdzono jednocześnie, że zdecydowaną większość (ok. 70%) wznów, do których doszło u chorych leczonych adjuwantowo tra-stuzumabem stanowią wznowy odległe (*Cameron 2017*). O ile w przypadku chorych z operacyjną wznową miejscową lub regionalną można podjąć ponowną próbę leczenia radykalnego, o tyle niere-sekcyjne wznowy miejscowe i choroba przerzutowa, są uważane za nieuleczalne. Oczekiwane przeży-cie pacjentek z rozpoznaniem HER2-dodatniej choroby przerzutowej, leczonych zgodnie z współcze-snymi standardami, wynosi przeciętnie (mediana) 56,5 miesiąca, co oznacza, że ponad 50% chorych, u których doszło do wznowy odległej umrze w ciągu 5 lat (*Swain 2015*).

Podobnie, z wyższym ryzykiem wznowy związane jest nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) po przedoperacyjnym leczeniu neoadjuwantowym (u chorych, u których okołoperacyjne leczenie systemowe rozpoczęto przed operacją). Na pogorszenie długoterminowych wyników klinicz-nych, tj. przeżycia całkowitego, bądź przeżycia bez określonych zdarzeń chorobowych u chorych, u których po leczeniu neoadjuwantowym stwierdzano obecność choroby resztkowej w piersi i/lub węzłach chłonnych wskazuje szereg metaanaliz badań klinicznych (*Kong 2011, Cortazar 2014, Broglio 2016*). Silny, istotny statystycznie związek pomiędzy uzyskaniem/nieuzyskaniem pCR a przeżyciem

całkowitym i przeżyciem bez zdarzeń związanych z chorobą u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi potwierdzono między innymi w dużej metaanalizie grupy roboczej CTneoBC, opracowanej na zlecenie FDA (*Cortazar 2014*). Zgodnie z wynikami wspomnianej pracy u chorych na raka HER2-dodatniego nieuzyskanie pCR po leczeniu neoadjuwantowym związane było z ryzykiem zgonu lub zdarzenia chorobowego wyższym o 85% (HR = 0,15; 95% CI: 0,09 – 0,27) oraz z ryzykiem zgonu wyższym aż o 92% (HR = 0,08; 95% CI: 0,03 – 0,22) w porównaniu do ryzyka u chorych, u których nie stwierdzono inwazyjnej choroby resztkowej w piersi ani węzłach chłonnych po leczeniu neoadjuwantowym (*Cortazar 2014*). Różnice w wynikach leczenia, na niekorzyść pacjentek, u których nie uzyskano pCR po leczeniu neoadjuwantowym potwierdzają również wyniki badań przeprowadzonych w populacjach chorych, które otrzymywały leczenie przedoperacyjne z udziałem trastuzumabu. W holenderskim badaniu obserwacyjnym 5-letni okres bez wznowy u chorych w stadium zaawansowania II-III, poddanych terapii neoadjuwantowej opartej na trastuzumabie został osiągnięty przez 80% pacjentek z chorobą resztkową, w porównaniu do 92% pacjentek, u których uzyskano pCR (*Steenbruggen 2019*). Zbliżone, niskie przeżycie bez wznowy inwazyjnej, 77% w okresie 3 lat od leczenia lokoregionalnego, stwierdzono również w analogicznej populacji chorych z chorobą resztkową po terapii neoadjuwantowej anty-HER2 u pacjentek leczonych w warunkach badania klinicznego (*von Minckwitz 2019*).

Opisane powyżej, niezadowalające wyniki leczenia rozważanych subpopulacji chorych na wczesnego raka HER2-dodatniego, u których ryzyko wznowy jest wysokie z uwagi na wyjściowe zajęcie węzłów chłonnych bądź brak całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym, świadczą o potrzebie zwiększenia skuteczności leczenia u tych pacjentek. W międzynarodowych wytycznych z 2019 roku, bazujących na rekomendacjach uzgodnionych podczas konferencji w St Gallen, podkreślono nadal istniejącą, pomimo znaczących postępów w leczeniu wczesnego raka piersi, istotną potrzebę zwiększenia skuteczności leczenia pacjentek z wysokim ryzykiem wznowy (*Burstein 2019*). Zgodnie z obowiązującymi w Polsce zasadami refundacji nie ma możliwości dalszej intensyfikacji pooperacyjnego leczenia systemowego w ocenianej populacji docelowej w wymagających tego sytuacjach klinicznych, niezależnie od oceny ryzyka wznowy dokonanego w momencie rozpoznania i modyfikowanego wynikami oceny patologicznej po leczeniu operacyjnym.

Przeprowadzony przegląd wytycznych klinicznych (rozdz. 2.10.2) wskazuje, że za standardem w leczeniu wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi uważana jest roczna chemioterapia (neo)adjuwantowa skojarzona z trastuzumabem. Jednocześnie międzynarodowe i zagraniczne gremia ekspertów onkolo-

gicznych rozpoznają potrzebę poprawy wyników leczenia u chorych obciążonych wysokim ryzykiem wznowy. W celu zmniejszenia ryzyka wznowy autorzy aktualnych wytycznych (St Gallen, ESMO, NCCN, GEICAM/SOLTI, ASCO) zalecają między innymi rozważenie zastosowania u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych i wysokim ryzykiem wznowy (wg zróżnicowanych definicji), przedłużonego leczenia adjuwantowego neratynibem - po ukończeniu rocznej terapii (neo)adjuwantowej z udziałem trastuzumabu. W ocenie korzyści klinicznej ESMO (ESMO-MCBS) przedłużone leczenie uzupełniające neratynibem uzyskało najwyższą ocenę „A”, oznaczającą wysoką korzyść kliniczną (*major benefit*) i wskazania do niezwłocznego objęcia leku refundacją.

Z przedstawionej wyżej analizy wynika, że refundacja neratynibu w ramach przedmiotowego programu lekowego, dającego możliwość przedłużenia leczenia adjuwantowego anty-HER2 u wybranych pacjentek z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi, obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem wznowy, stanowi odpowiedź na rzeczywistą, niezaspokojoną potrzebę kliniczną. Oczekiwane zmniejszenie częstości nawrotów choroby inwazyjnej oznacza jednocześnie, poprzez redukcję częstości nieuleczalnych wznów uogólnionych, możliwość przedłużenia życia pacjentek.

2.10 Leczenie wczesnego raka piersi

2.10.1 Ogólne zasady leczenia

Leczenie raka piersi we wczesnym stadium podejmowane jest z założeniem wyleczenia. Wybór metod leczenia, miejscowego lub systemowego, w poszczególnych stopniach zaawansowania raka piersi opiera się na licznych czynnikach, w tym ocenie klinicznej i patomorfologicznej, z uwzględnieniem typu histologicznego i stopnia złośliwości nowotworu, ekspresji receptorów hormonalnych (ER/PgR) i Ki67 oraz stanu HER2, zaawansowania guza pierwotnego oraz pachowych węzłów chłonnych, stanu menopauzalnego i wieku chorej, stanu sprawności, przebytych i współistniejących chorób oraz ich leczenia, a także preferencji samych chorych (*Jassem 2018*).

Wśród metod leczenia naciekającego (inwazyjnego) raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego można wyróżnić leczenie chirurgiczne, radioterapię (RT) oraz leczenie systemowe stosowane okołooperacyjnie. Leczeniem z wyboru chorych na wczesnego raka piersi jest usunięcie miejscowej zmiany uzupełnione radioterapią (*Jassem 2018*). Poniżej omówiono ogólne zasady podejmowania wymienionych rodzajów terapii, na podstawie aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (*Jassem 2018*).

Leczenie chirurgiczne

U chorych kwalifikujących się do leczenia operacyjnego należy rozważyć przeprowadzenie leczenia oszczędzającego piersi (BCT, ang. *breast conserving therapy*); u chorych z nowotworem we wczesnym stadium leczenie oszczędzające jest równie skuteczne jak amputacja piersi. Wskazaniami do BCT są: zgoda chorej, stopień zaawansowania T1N0M0–T2N1M0 (określenie wymiaru guza przed operacją jest warunkiem wykonania optymalnego zabiegu operacyjnego), możliwość uzyskania doszczętności wyjęcia guza pierwotnego i uzyskania dobrego estetycznego efektu oraz brak przeciwwskazań. U części chorych z guzem o średnicy powyżej 5 cm zabieg oszczędzający można wykonać po systemowym leczeniu indukcyjnym (neoadjuwantowym). Warunkiem jest jednak uzyskanie pod wpływem przedoperacyjnego leczenia systemowego potwierdzonej w badaniach obrazowych remisji nowotworu, umożliwiającej uzyskanie zadowalającego efektu estetycznego (brak remisji oznacza konieczność amputacji piersi) oraz prawidłowe oznaczenie przed rozpoczęciem leczenia systemowego położenie guza pierwotnego, przy użyciu tatuażu lub wszczepienia metalowego znacznika. Obecnie coraz częściej przedoperacyjne leczenie systemowe stosuje się również w rakach kwalifikujących się pierwotnie do BCT, szczególnie w podtypach o wyższej agresywności (w tym rak HER2-dodatni). Konieczna jest staranna ocena marginesów chirurgicznych, w celu oceny doszczętności zabiegu. Jeśli pierwszy zabieg okazał się niedoszczętny, w zależności od sytuacji klinicznej należy go poszerzyć lub wykonać amputację. W przypadku braku możliwości kwalifikacji do BCT właściwym postępowaniem jest amputacja piersi, tj. usunięcie całej piersi wraz ze skórą pokrywającą gruczoł (z wyjątkiem amputacji podskórnej). Ponadto u chorych na wczesnego raka piersi, u których przed operacją nie stwierdzono przerzutów w pachowych węzłach chłonnych należy wykonać biopsję węzła wartowniczego (SNLB, z ang. *Sentinel Lymph Node Biopsy*). Jeśli węzły wartownicze nie są zajęte przerzutami lub w 1–2 węzłach wartowniczych obecne są mikroprzerzuty, nie ma wskazań do dalszego miejscowego leczenia obszarów węzłowych. Natomiast u chorych z kliniczną obecnością przerzutów w węzłach chłonnych (cecha cN+), z przeciwwskazaniami do wykonania SLNB lub jeśli nie udało się zidentyfikować węzłów wartowniczych powinna zostać wykonana limfadenektomia pachowa (alternatywą u chorych z przerzutami w 1–2 węzłach wartowniczych może być RT pachy). U chorych z wyjściową cechą pN+ (ocenioną na podstawie biopsji cienko- lub gruboigłowej), u których na skutek przedoperacyjnego leczenia systemowego uzyskano całkowitą remisję kliniczną zmian węzłowych można wykonać SNLB, przy czym w tym przypadku konieczna jest ocena co najmniej 3 węzłów chłonnych oraz zastosowanie podwójnego znakowania węzłów wartowniczych (*Jassem 2018*).

Radioterapia

Pooperacyjna RT stanowi niezbędną składową leczenia wszystkich chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu z zachowaniem piersi. U chorych z bardzo niskim ryzykiem nawrotu alternatywą dla RT całej piersi jest zastosowanie RT części piersi. Po amputacji RT należy stosować u wszystkich chorych z cechą T4 lub z obecnością przerzutów w co najmniej 4 pachowych węzłach chłonnych; u chorych z przerzutami w 1–3 węzłach pachowych, zwłaszcza jeśli towarzyszą im inne niekorzystne czynniki (wiek do 40 lat, ER–, G3 lub naciekanie naczyń limfatycznych); oraz (słabsza siła zaleceń) w przypadku wąskich (< 1 mm) marginesów chirurgicznych lub cechy T3N0 przy obecności dodatkowych czynników ryzyka. Napromieniany obszar po amputacji powinien zawsze obejmować ścianę klatki piersiowej, a u chorych z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych także przyśrodkową część okolicy nadobojczykowej. U chorych z przyśrodkowym lub centralnym umiejscowieniem guza i równoczesnym zajęciem przerzutami pachowych węzłów chłonnych należy rozważyć także napromienianie węzłów zamostkowych. Uzupełniającą RT należy przeprowadzić po zakończeniu uzupełniającej chemioterapii (CHT), natomiast leczenie to można stosować równocześnie z uzupełniającą hormonoterapią (HT) i leczeniem trastuzumabem (*Jassem 2018*).

Okłooperacyjne leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można stosować przed- lub po zabiegu operacyjnym – w guzach pierwotnie operacyjnych skuteczność obu strategii jest podobna. W ostatnich latach istnieje jednak tendencja do częstszego stosowania przedoperacyjnego leczenia systemowego, bowiem pozwala ono ograniczyć zakres zabiegu operacyjnego w obrębie piersi i pachy oraz ocenić indywidualną odpowiedź na zastosowaną metodę leczenia systemowego. W przedoperacyjnym leczeniu systemowym stosuje się CHT, HT i leki ukierunkowane molekularnie. Rodzaj okołooperacyjnego leczenia systemowego zależy od określonego na podstawie oznaczeń IHC biologicznego podtypu raka i u większości chorych na raka HER2-dodatniego wskazane jest zastosowanie chemioterapii w połączeniu z leczeniem celowanym anty-HER2 (+/- HT, w zależności od stanu receptorów hormonalnych). Hormonoterapię stosuje się u pacjentek z ekspresją receptora estrogenowego (ER) w > 1% komórek, przy czym raki piersi z niską ekspresją ER (1-9% komórek) mają zwykle przebieg typowy dla raków hormononiezależnych, co stanowi wskazanie do zastosowania oprócz HT również CHT. W hormonoterapii uzupełniającej stosowane są tamoksyfen, niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol i letrozol), steroidowy inhibitor aromatazy (eksemestan) oraz analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) hamujące czynność hormonalną jajników (goserelina, leuprorelina i tryptorelina).

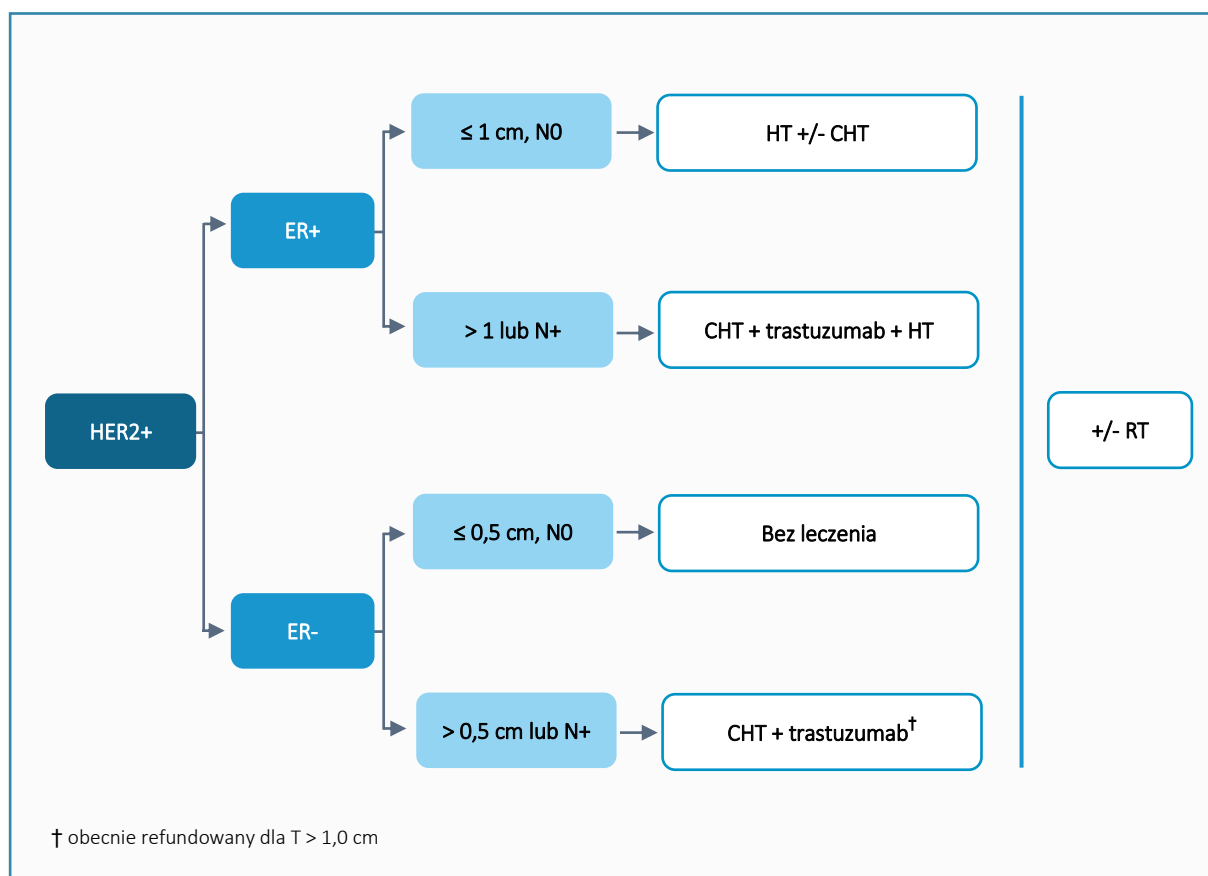
2.10.2 Wytyczne kliniczne

W poniższych rozdziałach przedstawiono treść wytycznych klinicznych dotyczących leczenia adjuwantowego raka piersi.

2.10.2.1 Wytyczne kliniczne krajowe

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można stosować przed lub po zabiegu operacyjnym (I, A). Decyzja o podjęciu u chorych na raka piersi systemowego leczenia okołoperacyjnego podejmowana jest na podstawie oceny ryzyka nawrotu, potencjalnej wrażliwości na określony rodzaj leczenia oraz korzyści wynikające z jego zastosowania. Rodzaj okołoperacyjnego leczenia systemowego zależy od biologicznego podtypu raka (I, A), a przed jego rozpoczęciem konieczne jest uzyskanie pełnego rozpoznania histopatologicznego, oznaczenie ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki67 oraz ocena zaawansowania nowotworu (IV, A). Przedoperacyjne leczenie systemowe należy rutynowo zastosować w stopniu zaawansowania II B i III oraz rozważyć w II stopniu zaawansowania z cechą \geq T2 lub N1, zwłaszcza w podtypach potrójnie ujemnym oraz z cechą HER2+, a także w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu chirurgii czy RT (II, B). Uzupełniające (pooperacyjne) leczenie systemowe należy rozpocząć w ciągu 2-4 tygodni od zabiegu operacyjnego (III, C). W rakach HER2-dodatnich u większości chorych należy zastosować chemioterapię (CHT) w skojarzeniu z leczeniem anti-HER2 (I, A) (*Jassem 2018*). Ogólne zasady pooperacyjnego leczenia systemowego HER2-dodatniego raka piersi wg PTOK, w zależności od stanu receptora ER, rozmiaru guza i stanu węzłów chłonnych, przedstawiono na rycinie poniżej.

Rycina 1. Ogólne zasady pooperacyjnego leczenia systemowego wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi wg wytycznych PTOK 2018 (Jassem 2018).



Do okołoperacyjnej CHT (trwającej 3-6 miesięcy, 4-8 cykli) kwalifikują się prawie wszystkie chore z cechą HER2 (wyjątek stanowią pacjentki o bardzo niskim ryzyku nawrotu). W przedoperacyjnej i pooperacyjnej CHT stosuje się najczęściej wielolekowe schematy oparte na antracyklinach i taksoidach (I, A) (Jassem 2018).

W okołoperacyjnym leczeniu pacjentek z cechą HER2 zaleca się kojarzenie CHT z trastuzumabem stosowanym przez rok, jeżeli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia działań niepożądanych o istotnym klinicznie znaczeniu (I, A). Trastuzumab należy podawać dożylnie co 3 tygodnie (w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg) lub podskórnym (w stałej dawce 600 mg co 3 tyg.) (I, A). Aby zmniejszyć ryzyko kardiotoxyczności, zaleca się sekwencyjne stosowanie antracyklin i trastuzumabu lub schematów bez udziału antracyklin (TCH, PCH) (I, A). U chorych otrzymujących sekwencyjne schematy zawierające antracykliny, a następnie taksoidy, leczenie trastuzumabem należy rozpocząć równocześnie z rozpoczęciem stosowania taksoidów (I, B). Trastuzumab można kojarzyć ze schematami CHT niezawierającymi antracyklin, na przykład schematem zawierającym docetaksel

i karboplatynę (I, B). U chorych na raka piersi z cechą HER2+ z grup najniższego ryzyka (guz 1 – < 2 cm, NO, ER+) wystarczające może być podanie wyłącznie paklitakselu (80 mg/m² co tydzień przez 12 tygodni) w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym przez 12 miesięcy (jeśli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym) (II, B). Nie ma przeciwwskazań do kojarzenia trastuzumabu z pooperacyjną RT lub HT (II, B). U chorych z cechą ER+ otrzymujących trastuzumab bezpośrednio po zakończeniu CHT należy rozpocząć HT. Wybór HT powinien być oparty na ogólnych zasadach (II, B). Leczenie trastuzumabem wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia czynnościowych zaburzeń serca i jest przeciwwskazane u chorych z udokumentowaną niewydolnością serca lub frakcją wyrzutową lewej komory < 50% (II, A). W trakcie leczenia trastuzumabem należy co 3 miesiące oceniać czynność serca (III, A). W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności serca należy przerwać podawanie trastuzumabu i zastosować standardowe leczenie farmakologiczne (III, B).

W leczeniu okołooperacyjnym nie ma uzasadnienia dla kojarzenia trastuzumabu z pertuzumabem, lapatynibem czy neratynibem (I, B) (*Jassem 2018*).

Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu okołooperacyjnym raka piersi HER2-dodatniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu okołooperacyjnym HER2-dodatniego raka piersi (*Jassem 2018*).

Schematy chemioterapii, rak HER2-dodatni	
AC† → T+H	
	DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie DXL 75–100 mg/m ² i.v. dzień 1. równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1.* lub 600 mg s.c. dzień 1., 4 cykle co 21 dni (trastuzumab łącznie 17–18 cykli)
AC† → P+H	
	DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m ² co tydzień przez 12 tygodni równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg dzień 1 i.v.* lub 600 mg s.c. dzień 1. co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok)
TCH	
	DXL 75 mg/m ² i.v. dzień 1. KBPL AUC6 i.v. dzień 1. równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1.* lub 600 mg s.c. dzień 1., 6 cykli, co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok)
PCH**	
	PXL 80 mg/m ² i.v. dzień 1., 8., 15. KBPL AUC2 i.v. dzień 1., 8., 15. 6 cykli co 28 dni równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1.* lub 600 mg s.c. dzień 1. co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok)

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Schematy chemioterapii, rak HER2-dodatni

PH***

PXL 80 mg/m² co tydzień przez 12 tygodni równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1. (trastuzumab łącznie przez rok)

CTX - cyklofosfamid; DOX - doksorubicyna; DXL - docetaksel; KBPL - karboplatyna; PXL - paklitaksel

† W schematach AC-T i AC-P zamiast doksorubicyny można stosować epirubicynę w równoważnej dawce.

* 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 nierefundowany;

2.10.2.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.10.2.2.1 St Gallen International Consensus Guideline

W międzynarodowych wytycznych z 2019 roku, bazujących na rekomendacjach uzgodnionych podczas konferencji w St Gallen, uznano fakt, że w przypadku wielu pacjentek wpływ leczenia adjuwantowego (lub stosowania się do określonych wytycznych) może w niewielkim stopniu modyfikować ryzyko wznowy lub zgonu; z tego względu uczestnicy panelu eksperckiego zachęcają klinicystów i pacjentki do rutynowego uwzględniania dyskusji na temat wielkości oczekiwanej korzyści, jako elementu planowania terapii.

Zgodnie z wytycznymi podstawową zasadą systemowego leczenia wczesnego raka HER2-dodatniego jest łączenie terapii anti-HER2 z chemioterapią w leczeniu neo/adjuwantowym. W leczeniu raka HER2+ w stadium zaawansowania II lub III jako podejście preferowane wskazywano przedoperacyjne leczenie systemowe, ze względu na związaną z nim możliwość: zwiększenia zakresu opcji leczenia chirurgicznego (zmniejszenie rozległości nowotworu przed operacją), zastosowania skutecznego leczenia systemowego, uzyskania indywidualnej informacji prognostycznej oraz modyfikacji terapii miejscowej i systemowej w oparciu o zakres choroby resztkowej. Zalecenia dotyczące leczenia systemowego, w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania raka piersi HER2+ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Leczenie systemowe zalecane u chorych na raka HER2-dodatniego (*St Gallen 2019*).

Stopień zaawansowania klinicznego		Zalecane leczenie systemowe
I	T1a	TH – w zależności od sytuacji klinicznej (decyzja <i>case by case</i>)
	T1b	TH
	T1c	TH
II	IIA	<ul style="list-style-type: none"> • preferowany neoadjuwant • AC → TH (+/-P) lub TCbH (+/- P)
	IIB (N+)	
III		<ul style="list-style-type: none"> • neratynib w guzach N2*, ER+, u chorych, u których nie zastosowano P

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Stopień zaawansowania klinicznego	Zalecane leczenie systemowe
Choroba resztkowa po leczeniu przedoperacyjnym	trastuzumab emtanzyna

A – antracyklina; C – cyklofosfamid; Cb – karboplatyna; H – trastuzumab; P – pertuzumab; T – taksoid

* N2 = zajęcie ≥ 4 węzłów chłonnych

W leczeniu raka HER2-dodatniego w stopniach zaawansowania klinicznego II lub III, jako terapię preferowaną, wskazywano chemioterapię opartą na antracyklinie, leku alkilującym i taksanie w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem – w adjuwancie lub neoadjuwancie; podkreślono jednak, że często podawane są schematy bez udziału antracyklin, takie jak docetaksel/ karboplatyna/ trastuzumab/ pertuzumab. W odniesieniu do czasu trwania leczenia trastuzumabem zarekomendowano terapię roczną. W odniesieniu do stosowania pertuzumabu w leczeniu adjuwantowym rekomenduje się rozważenie dodania tego leku do trastuzumabu u chorych na raka HER2+ w stopniu II lub III.

Ponadto w przypadku chorych na raka HER2+ ER+ z zajętymi węzłami chłonnymi, zwłaszcza z zajęciem 4 lub więcej węzłów chłonnych, rekomenduje się rozszerzenie leczenia opartego na trastuzumabie o **neratynib**; stosowanie neratynibu nie jest jednak rekomendowane u chorych leczonych uprzednio pertuzumabem, z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących takiej populacji pacjentek.

2.10.2.2 European Society of Medical Oncology

Zgodnie z wytycznymi ESMO decyzja dotycząca zastosowania systemowego leczenia (neo)adjuwantowego w leczeniu wczesnego raka piersi być podejmowana na podstawie przewidywanej wrażliwości guza na dany typ terapii, oczekiwanej korzyści z rozważanego leczenia oraz indywidualnej oceny ryzyka wznowy; należy także uwzględnić przewidywaną toksyczność, wiek biologiczny pacjentki, ogólny stan zdrowia, obecność chorób współistniejących i preferencje pacjentki [V, A]. Z badań neoadjuwantowych wynika, że największą chemiowrażliwością charakteryzują się raki HER2-dodatnie (pod warunkiem skojarzenia leczenia cytotoksycznego z terapią anty-HER2) i potrójnie ujemne (*Cardoso 2019*).

Leczenie adjuwantowe powinno być rozpoczynane bez zbędnej zwłoki, gdyż w badaniach wykazano, że skuteczność takiego postępowania ulega znacznemu obniżeniu po upływie > 12 tygodni od zabiegu operacyjnego [I, A]. Zaleca się (opcja preferowana), aby leczenie adjuwantowe było wdrożone w ciągu 3-6 tygodni po zabiegu operacyjnym [I, A] (*Cardoso 2019*).

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Chore na raka HER2-dodatniego powinny otrzymywać CHT oraz leczenie anty-HER2, z wyjątkiem przypadków o bardzo niskim ryzyku wznowy, takich jak rak w stadium T1aN0 [I, A]. Chore na raka luminalnego B HER2-dodatniego powinny być leczone w skojarzeniu CHT + HT + leczenie anty-HER2 [I, A]. W przypadku wybranych chorych z grupy niskiego ryzyka wznowy (T1ab N0) można rozważyć skojarzenie HT + leczenie anty-HER2, bez chemioterapii [III, B] (*Cardoso 2019*).

Chemioterapia nie powinna być podawana w tym samym czasie co HT [II, D], z wyjątkiem analogów GnRH stosowanych w celu zachowania funkcji jajników [I, A]. Leczenie anty-HER2 może być rutynowo kojarzone z CHT w schematach bez udziału antracyklin, HT i RT [I, A]. RT może być bezpiecznie stosowana w czasie leczenia anty-HER2, HT oraz CHT opartej na schematach niezawierających antracyklin i taksanów [III, B]. W przypadku gdy planowane jest zastosowanie CHT i RT, CHT powinna poprzedzać RT [V, A] (*Cardoso 2019*).

Chemioterapia powinna być podawana przez 12-24 tygodni (4-8 cykli) [I, A]. Standardem postępowania u większości chorych jest sekwencyjne podawanie schematów opartych na antracyklinach/taksoidach [I, A]. W przypadku niektórych chorych o niskim ryzyku można zastosować 4 cykle CHT opartej na antracyklinach/taksoidach lub CMF [II, B]. U pacjentek obciążonych ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych można zastosować schematy niezawierające antracyklin [I, A]. Schematy oparte na antracyklinach nie powinny zawierać 5-FU (standardem jest schemat EC lub AC) [I, A]. Schematy zawierające pochodne platyny nie powinny być stosowane rutynowo w ramach leczenia adjuwantowego [V, E]. Można rozważyć także zastosowanie schematów typu *dose-dense* (w osłonie G-CSF), szczególnie w przypadku nowotworów o wysokim wskaźniku proliferacji [I, A] (*Cardoso 2019*).

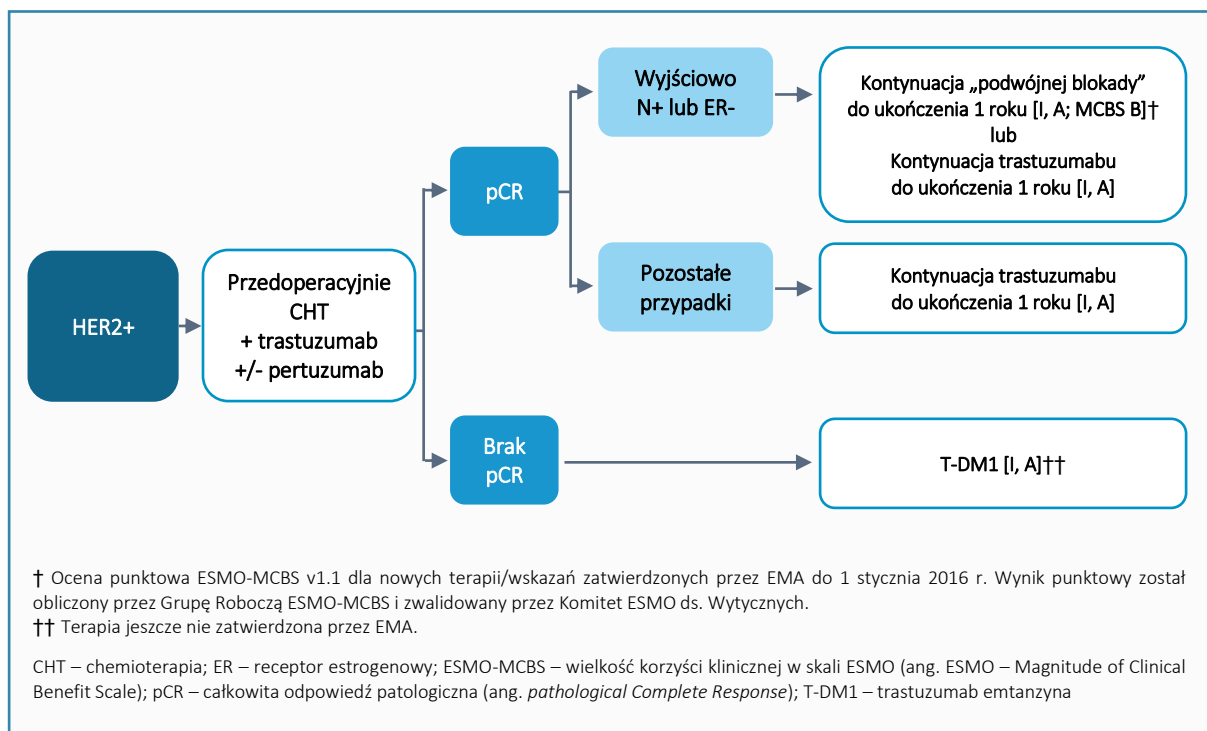
W odniesieniu do leczenia anty-HER2 ESMO stwierdza, że leczenie (neo)adjuwantowe trastuzumabem jest wysoce skuteczne i powinno być stosowane u wszystkich chorych na raka HER2+, u których nie ma przeciwwskazań do takiej terapii, z ewentualnym wyjątkiem przypadków bardzo niskiego ryzyka wznowy – takich jak guzy T1N0 [I, A]. Leczenie anty-HER2 można rozważyć również w sytuacjach, gdy wynik oceny ekspresji HER2 jest niejednoznaczny [V, B]. U zdecydowanej większości chorych na raka HER2+ standardem pozostaje roczne leczenie (neo)adjuwantowe trastuzumabem [I, A]. Skrócenie czasu leczenia trastuzumabem do 6 miesięcy można rozważać wyłącznie u wybranych pacjentek z niskim ryzykiem wznowy, u których zastosowano CHT opartą na antracyklinach/taksanach [I, A]. Trastuzumab nie powinien być rutynowo podawany jednocześnie z antracyklinami [I, D], natomiast może być bezpiecznie łączony z CHT nieopartą na antracyklinach (tj. z taksanami), przy czym podawanie jednoczesowe trastuzumabu z CHT jest skuteczniejsze niż podawanie sekwencyjne [I, A]. Przed rozpoczę-

ciem oraz w trakcie podawania trastuzumabu obowiązkowe jest prowadzenie regularnego monitorowania czynności serca [I, A]. „Podwójna blokada” trastuzumab/lapatynib nie poprawia długookresowych wyników leczenia, w związku z czym jej stosowanie nie jest rekomendowane [I, E]. Po rozważeniu potencjalnego ryzyka i korzyści (w tym aspektów finansowych), w wybranych przypadkach wysokiego ryzyka wznowy akceptowalną opcją jest zastosowanie skojarzenia trastuzumab/pertuzumab w neoadjuwancie [II, B]. W leczeniu adjuwantowym dodanie pertuzumabu do trastuzumabu skutkowało bardzo niewielką poprawą (0,9%) przeżycia bez choroby inwazyjnej w populacji ITT badania i wyższą korzyścią (2,5%) w populacji wysokiego ryzyka (zdefiniowanej jako zajęcie węzłów chłonnych lub brak ekspresji receptora estrogenowego), co doprowadziło do rejestracji tej terapii przez EMA i FDA w tym drugim wskazaniu. W związku z tym ESMO rekomenduje rozważenie zastosowania „podwójnej blokady” trastuzumab/pertuzumab, przez okres 1 roku, rozpoczynanego przed lub po leczeniu chirurgicznym, u chorych z wysokim ryzykiem wznowy, zdefiniowanym jako zajęcie węzłów chłonnych (N+) lub brak ekspresji receptora estrogenowego (ER-) [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: B]. W ocenie ESMO obecnie nie jest wiadome, czy przedoperacyjne stosowanie „podwójnej blokady” powinno być kontynuowane po operacji (do dopełnienia 1 roku terapii) u pacjentek, u których uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) po leczeniu neoadjuwantowym, czy też terapia ta powinna zostać ukończona przed leczeniem operacyjnym. Z tego względu, i do czasu ukończenia kolejnych badań, zalecono aby decyzja o rocznym podaniu trastuzumabu/pertuzumabu była podejmowana na podstawie oceny ryzyka wznowy w momencie rozpoznania; rozważana terapia może być rozpoczynana przed lub po leczeniu chirurgicznym, zgodnie z zapisami rejestracyjnymi. W przypadku obecności inwazyjnej choroby resztkowej po ukończeniu chemioterapii neoadjuwantowej skojarzonej z leczeniem anty-HER2, zamiast trastuzumabu w adjuwancie należy zastosować adjuwantowo trastuzumab emtanzyny, o ile lek ten jest dopuszczony do obrotu i dostępny [I, A].

Rozszerzenie terapii anty-HER2 o **neratynib** można rozważyć u wybranych pacjentek z wysokim ryzykiem wznowy, u których nie stosowano uprzednio „podwójnej blokady”, pod warunkiem wdrożenia właściwej profilaktyki i leczenia biegunki [I, B; ESMO-MBCS v1.1 score: A] (Cardoso 2019). Wystawiona ocena korzyści klinicznej „A” oznacza, że korzyść kliniczna z zastosowania neratynibu jest wysoka (*major benefit*), a refundacja tak ocenionej terapii powinna być priorytetem (ESMO 2017).

Zalecany przez ESMO algorytm leczenia wczesnego raka HER2-dodatniego przedstawiono na rycinie poniżej.

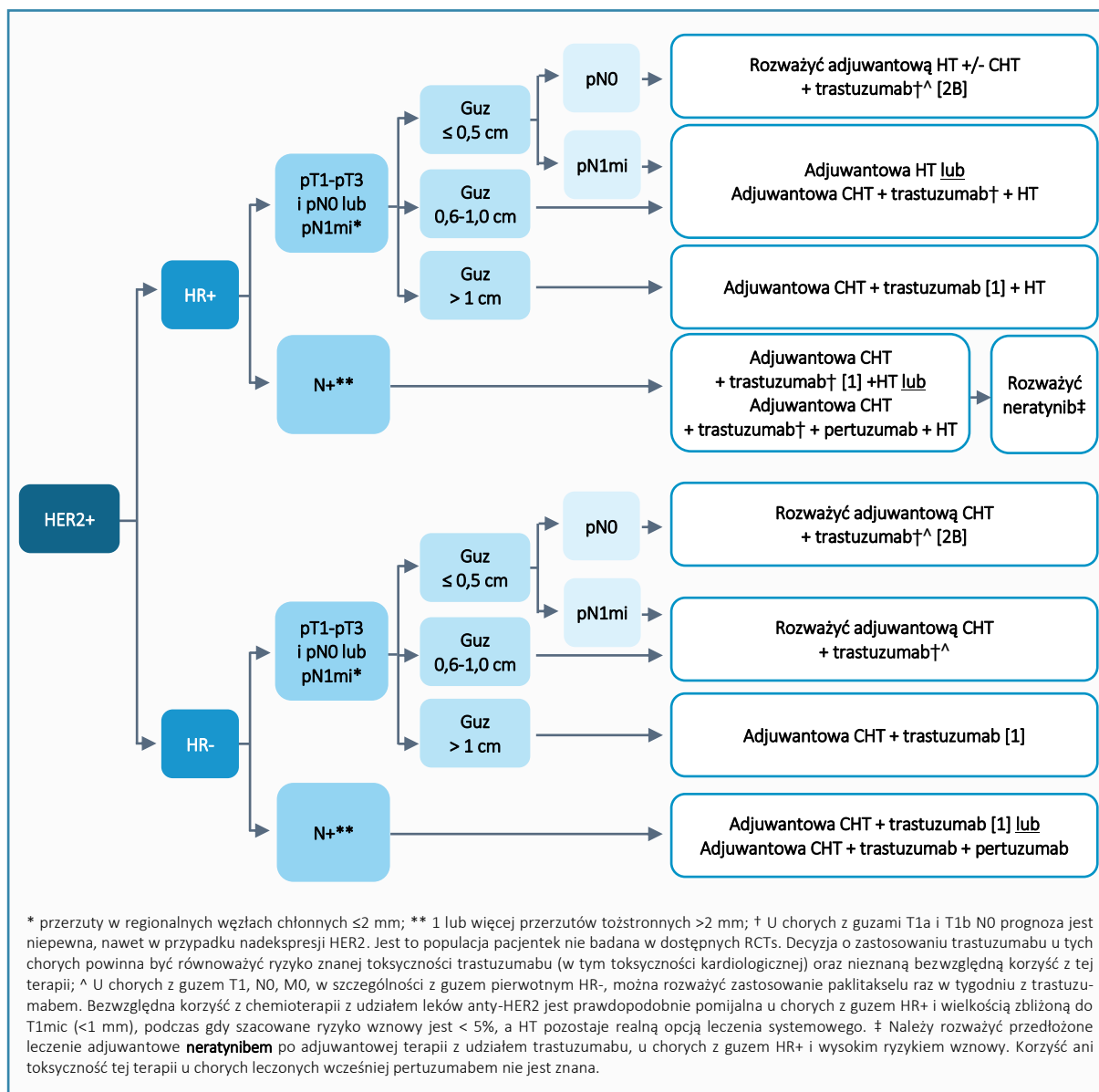
Rycina 2. Leczenie systemowe wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi wg wytycznych ESMO 2019 (na podst. *Cardoso 2019*).



2.10.2.2.3 National Comprehensive Cancer Network

Zalecenia NCCN dotyczące leczenia adjuwantowego, w zależności od stanu receptorów hormonalnych, stopnia zaawansowania klinicznego i wyników oceny patologicznej, przedstawiono na schemacie poniżej. Wszystkie zalecenia bez określonej kategorii stanowią rekomendacje o sile 2A.

Rycina 3. Systemowe leczenie pooperacyjne wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi wg wytycznych NCCN 2019 (NCCN 3.2019).



W leczeniu pacjentek z rozpoznaniem raka piersi HER2-dodatniego, z guzem > 1 cm i/lub zajęтыми węzłami chłonnymi (N+) NCCN zaleca w leczeniu adjuwantowym zastosowanie chemioterapii w połączeniu z trastuzumabem [kategoria 1]; a u chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi (N+) także (jako opcję) chemioterapię + trastuzumab w połączeniu z pertuzumabem [kategoria 2A]. Ponadto u chorych na raka HER2-dodatniego z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) i wysokim ryzykiem wznowy (rozumianym w prezentowanych algorytmach jako cecha N+) NCCN zaleca rozważenie zastosowania przedłużonego leczenia adjuwantowego i podanie **neratynibu** [kategoria 2A] po ukończeniu terapii

adjuwantowej z udziałem trastuzumabu, przy czym zaznaczono, że nie jest znana korzyść ani toksyczność takiej terapii u pacjentek leczonych wcześniej pertuzumabem.

W wytycznych NCCN zawarto ponadto odrębne zalecenia dotyczące zasad prowadzenia systemowego leczenia adjuwantowego u chorych, które zostały uprzednio poddane systemowego leczeniu przedoperacyjnemu u chorych z guzami potencjalnie operacyjnymi, jak również pierwotnie nieoperacyjnymi - niezapalnymi. Niezależnie od wyjściowej oceny operacyjności guza, w odniesieniu do chorych na raka HER2-dodatniego postępowanie uzależniono od odpowiedzi na przeprowadzone leczenie neoadjuwantowe:

- brak choroby resztkowej: zalecana kontynuacja leczenia anty-HER2 trastuzumabem, do dopełnienia 1 roku terapii [kategoria 1] +/- pertuzumab [kategoria 2A]; u chorych na raka HR+ z wysokim ryzykiem wznowy należy ponadto rozważyć zastosowanie, po ukończeniu rocznej terapii z udziałem trastuzumabu, **neratynibu** [2A] (przy czym zaznaczono, że nie jest znana korzyść ani toksyczność takiej terapii u chorych leczonych wcześniej pertuzumabem lub trastuzumabem emtanzyną);
- choroba resztkowa: zalecane leczenie trastuzumabem emtanzyną [kategoria 1] w monoterapii, przez 14 cykli; w przypadku konieczności przerwania leczenia trastuzumabem emtanzyną z powodu toksyczności, należy kontynuować leczenie trastuzumabem [kategoria 1] +/- pertuzumab [kategoria 2A] do ukończenia 1 roku terapii.

U chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego, zapalnego raka piersi zaleca się rozpoczęcie leczenia systemowego (preferowane schematy zawierające taksoidy i antracykliny) z udziałem leków anty-HER2 (trastuzumab +/- pertuzumab) przedoperacyjnie (neoadjuwant). W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne po operacji zalecana jest kontynuacja leczenia anty-HER2 do dopełnienia roku terapii [kategoria 1]. W sytuacji braku odpowiedzi zalecane jest rozważenie zastosowania dodatkowego leczenia systemowego, a jeżeli odpowiedź nadal nie zostanie uzyskana – postępowanie zindywidualizowane.

Schematy zalecane przez NCCN w adjuwantowym (a także neoadjuwantowym) leczeniu chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi zestawiono w tabeli.

Tabela 14. Schematy leczenia adjuwantowego zalecane przez NCCN u chorych na HER2-dodatniego raka piersi (NCCN 2019).

Schematy zalecane, wg kategorii preferencji NCCN [kategoria dowodów naukowych*]
Schematy preferowane
AC -> T + trastuzumab [‡] (doksorubicyna/cyklofosfamid -> paklitaksel + trastuzumab)
AC -> T + trastuzumab [†] + pertuzumab [‡] (doksorubicyna/cyklofosfamid -> paklitaksel + trastuzumab)
Paklitaksel + trastuzumab ^{†^}
TCH (docetaksel/karboplatyna/trastuzumab [†])
TCH (docetaksel/karboplatyna/trastuzumab [†]) + pertuzumab
<u>Brak obecności choroby resztkowej po neoadjuwancie lub nie zastosowano neoadjuwantu:</u> ukończenie rocznej terapii anti-HER2 trastuzumabem [†] [1] +/- pertuzumab [‡]
<u>Choroba resztkowa po neoadjuwancie:</u> trastuzumab emtanzyna [1] (14 cykli) w monoterapii; <u>jeżeli przerwano podawanie trastuzumabu emtanzyny z powodu toksyczności:</u> trastuzumab [†] [1] +/- pertuzumab do dopełnienia roku terapii [‡]
Schematy użyteczne w szczególnych sytuacjach klinicznych
Docetaksel + cyklofosfamid + trastuzumab [†]
Inne schematy zalecane
AC -> docetaksel + trastuzumab [‡] (doksorubicyna/cyklofosfamid -> docetaksel + trastuzumab)
AC -> docetaksel + trastuzumab [†] + pertuzumab [‡] (doksorubicyna/cyklofosfamid -> docetaksel + trastuzumab + pertuzumab)

* jeżeli nie określono – kategoria 2A;

† właściwe jest także stosowanie zatwierdzonych przez FDA produktów biopodobnych; trastuzumab do podań podskórnych może być stosowany zamiennie z postacią dożylną (w innej dawce, zgodnie z odmiennymi zaleceniami podawania)

‡ trastuzumab podawany w skojarzeniu z antracykliną związany jest z istotną kardiotoxycznością; należy unikać jednoczesnego stosowania trastuzumabu i pertuzumabu z antracykliną;

^ schemat do rozważenia u chorych z niskim ryzykiem wznów (T1, N0, M0), w szczególności u pacjentek z przeciwwskazaniami do zastosowania standardowych schematów leczenia adjuwantowego, ze względu na choroby współistniejące;

ε u chorych na raka HR+ z ryzykiem wznowy ocenianym jako wysokie należy rozważyć rozszerzenie leczenia adjuwantowego z udziałem trastuzumabu o neratynib; korzyści i toksyczność ze stosowania neratynibu u pacjentek leczonych wcześniej pertuzumabem lub trastuzumabem emtanzyną nie są znane

Wszystkie zalecane schematy leczenia systemowego zawierają trastuzumab lub trastuzumab w połączeniu z pertuzumabem, z wyjątkiem terapii zalecanej u pacjentek z obecnością choroby resztkowej po leczeniu neoadjuwantowym (zalecane zastosowanie trastuzumabu emtanzyny w monoterapii – 14 cykli). W pozostałych sytuacjach klinicznych, tj. u chorych, u których nie stosowano przedoperacyjnego leczenia systemowego albo uzyskano odpowiedź na przedoperacyjne leczenie systemowe, po operacji zalecane jest prowadzenie lub kontynuowanie rocznej terapii anti-HER2 trastuzumabem +/- pertuzumab. Także u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe, a adjuwantowe leczenie trastuzumabem emtanzyną musiało zostać przerwane z powodu toksyczności, zalecana jest kontynuacja pooperacyjnego leczenia anti-HER2 trastuzumabem +/- pertuzumab. Do-

datkowo u chorych na raka HR+ z wysokim ryzykiem wznowy należy rozważyć rozszerzenie leczenia adjuwantowego o **neratynib** (po ukończeniu terapii adjuwantowej z udziałem trastuzumabu).

2.10.2.2.4 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie

W odniesieniu do zalecanego, adjuwantowego stosowania trastuzumabu [LoE 1a, GR A, AGO ++], dodanie pertuzumabu (terapia 52-tygodniowa) rekomendowane jest u chorych, u których doszło do zajęcia węzłów chłonnych (cecha N+) i/lub z rakiem niewykazującym ekspresji receptorów hormonalnych (HR-) [LoE 1b¹, GR B, AGO +]. Kojarzenie trastuzumabu z pertuzumabem nie jest natomiast zalecane w rutynowej praktyce klinicznej u chorych na raka hormonowrażliwego (HR-), bez zajęcia węzłów chłonnych (N-) [LoE 1b, GR B, AGO +/-]. Stosowanie trastuzumabu w adjuwancie u pacjentek ze wskazaniami do chemioterapii, bez zajętych węzłów chłonnych (N-) jest rekomendowane u chorych z guzem o średnicy > 10 mm [LoE 1a, GR A, AGO ++] lub > 5 – 10 mm [LoE 2b, GR B, AGO +], natomiast nie jest zalecane rutynowo u chorych z guzem ≤ 5 mm [LoE 2b, GR B, AGO +/-] (AGO 2019b, Ditsch 2019).

Ponadto, w odniesieniu do terapii adjuwantowej trastuzumabem AGO zaleca rozpoczynanie wspomnianej terapii jednocześnie z podawaniem taksoidów [LoE 1a, GR A, AGO ++] lub (słabsze zalecenie) sekwencyjnie, do 3 miesięcy po chemioterapii [LoE 1b, GR B, AGO +], a postać trastuzumabu do podawania podskórnego jest równoważna postaci dożylniej [LoE 1b, GR B, AGO ++]. Leczenie trastuzumabem powinno być prowadzone przez rok [LoE 1b, GR A, AGO ++] lub (słabsze zalecenie) przez pół roku [LoE 1b, GR A, AGO +], natomiast terapia 2-letnia nie jest zalecana [LoE 1b, GR A, AGO -] (AGO 2019b).

W odniesieniu do kojarzenia adjuwantowego leczenia anty-HER2 z lekami cytotoksycznymi AGO zaleca (AGO 2019b):

- stosowanie trastuzumabu jednocześnie z paklitakselem/docetakselem po AC/EC [LoE 1b, GR A, AGO ++]; jednocześnie z paklitakselem q1w w 12 cyklach bez doksorubicyny u chorych z guzem pT < 2 cm, pN0 [LoE 2b, GR B, AGO +] lub jednocześnie z docetakselem i karboplatiną [LoE 1b, GR A, AGO +];
- stosowanie trastuzumabu i pertuzumabu jednocześnie z paklitakselem q1w (lub docetakselem q3w) po EC/AC [LoE 1b, GR B, AGO ++]; jednocześnie z docetakselem i karboplatiną [LoE 1b, GR B, AGO +] lub jednocześnie z taksoidami gęstą dawką (*dose-dense*) [LoE 2b, GR B, AGO +].

¹ Rozbieżność pomiędzy publikacjami: w prezentacjach AGO 2019a i AGO 2019b podano LoE 1b, a w publikacji Ditsch 2019: LoE 2b.

Ponadto trastuzumab może być stosowany jednocześnie z radioterapią [LoE 2b, GR B, AGO +] (AGO 2019b).

AGO nie zaleca stosowania w leczeniu adjuwantowym innych leków ukierunkowanych molekularnie, tj.: lapatynibu [LoE 1b, GR B, AGO -] - także lapatynibu w opóźnionym leczeniu adjuwantowym (ang. *delayed adjuvant treatment*) [LoE 1b, GR B, AGO -]; lapatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem [LoE 1b, GR B, AGO -] ani bewacyzumabu (którego stosowanie uznano za szkodliwe dla pacjentek) [LoE 1b, GR B, AGO --] (AGO 2019b).

W cytowanych wytycznych wyodrębniono także zalecenia dotyczące leczenia adjuwantowego chorych, które otrzymały uprzednio systemowe leczenie przedoperacyjne – tj. leczenia postneoadjuwantowego (ang. *postneoadjuvant therapy*). W leczeniu postneoadjuwantowym chorych na raka HER2-dodatniego AGO zaleca, w zależności od odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe (AGO 2019b):

- po pCR: u chorych z niskim ryzykiem wznowy - trastuzumab (do dopełnienia 12 miesięcy) [LoE 2a, GR C, AGO ++], a u chorych z wysokim ryzykiem wznowy (np. HR-/N+) – trastuzumab + pertuzumab (do dopełnienia 12 miesięcy) [LoE 2b, GR C, AGO +];
- jeżeli nie uzyskano pCR: trastuzumab emtanzynę (do dopełnienia 14 dawek leczenia anty-HER2) [LoE 1b; GR B; AGO +]; natomiast nie zaleca się rutynowego stosowania w tym wskazaniu (do rozważenia w indywidualnych przypadkach) podawania **neratynibu** po rocznej terapii trastuzumabem [LoE 4; GR C; AGO +/-] ani trastuzumabu z pertuzumabem (do dopełnienia 12 miesięcy) [LoE 2b; GR C; AGO +/-].

2.10.2.2.5 Spanish Breast Cancer Research Group, Spanish Collaborative Group for the study, treatment and other experimental strategies in solid tumours

W hiszpańskich wytycznych GEICAM i SOLTI (wytyczne na 2018 rok, opublikowane w 2019 roku: *Ayala de la Peña 2019*) określono zasady leczenia wczesnego raka piersi, w tym chorych na raka HER2-dodatniego.

Rekomendacje GEICAM/SOLTI dotyczące systemowego leczenia adjuwantowego (i neoadjuwantowego) HER2-dodatniego raka piersi są następujące:

- dodanie adjuwantowego trastuzumabu do chemioterapii jest zalecane u chorych na raka HER2-dodatniego zarówno jeżeli występuje zajęcie węzłów chłonnych, jak i bez zajęcia węzłów chłonnych, w guzach > 1 cm [I, A];
- 12-miesięczna terapia trastuzumabem powinna być uważana za standard [I, A];
- dodanie adjuwantowego trastuzumabu do chemioterapii powinno być rozważone także u większości chorych na raka HER2-dodatniego bez zajęcia węzłów chłonnych, z guzem o wielkości 0,5-1,0 cm [II, B];
- preferowanymi schematami leczenia adjuwantowego u chorych na HER2-dodatniego raka piersi są schematy AC lub EC – 4 cykle, po których następuje 3-miesięczne leczenie paklitaksellem lub docetaksellem, w skojarzeniu z trastuzumabem (AC/EC -> P/D + H) lub docetaksel, karboplatyna i trastuzumab (TCH) [I, A];
- u chorych na HER2-dodatniego raka N- w stopniu zaawansowania klinicznego I można rozważyć alternatywnie zastosowanie mniej intensywnego schematu paklitaksel + trastuzumab przez 12 tygodni, z następową kontynuacją trastuzumabu w monoterapii (do ukończenia roku) [II, B];
- u chorych na raka HER2-dodatniego obciążonych wysokim ryzykiem wznowy (rak z zajęciem węzłów chłonnych i/lub bez ekspresji receptorów hormonalnych) można rozważyć zastosowanie adjuwantowo „podwójnej blokady HER2” trastuzumabem i pertuzumabem w 18 cyklach; u pacjentek, które zostały poddane leczeniu neoadjuwantowemu podawanie pertuzumabu może być kontynuowane po leczeniu operacyjnym do 18 cykli łącznie [I, B];
- u chorych na raka HER2-dodatniego z zajęciem węzłów chłonnych i ekspresją receptorów hormonalnych można rozważyć, po rocznej terapii trastuzumabem, przedłużone leczenie adjuwantowe **neratynibem** [I, B];
- u chorych na raka HER2-dodatniego, ze wskazaniami do leczenia neoadjuwantowego (guz > 2 cm i/lub zajęcie węzłów chłonnych) można rozważyć zastosowanie „podwójnej blokady” trastuzumabem i pertuzumabem w połączeniu z chemioterapią [II, B] (przy czym zaznaczono, że wg EMA i FDA stosowanie podwójnej blokady może być kontynuowane po leczeniu operacyjnym – do dopełnienia 18 cykli terapii [I, B]; jednocześnie wg GEICAM/SOLTI obecnie nie ma podstaw, aby decyzję o kontynuacji tej terapii w leczeniu pooperacyjnym opierać na wynikach oceny patologicznej odpowiedzi na neoadjuwant).

2.10.2.2.6 American Society of Clinical Oncology

Wytyczne ASCO z 2018 roku (*Denduluri 2018*) zawierają aktualizację kluczowych rekomendacji odnośnie wyboru optymalnego leczenia adjuwantowego – chemioterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie, dla chorych na wczesnego raka piersi oraz niezmiennione, nadal obowiązujące rekomendacje dotyczące leczenia wczesnego raka piersi z 2016 roku (za: *Denduluri 2018*).

W leczeniu adjuwantowym pacjentek z rozpoznaniem wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi ASCO zaleca (rekomendacje utrzymane z 2016 roku):

- stosowanie adjuwantowego leczenia trastuzumabem wyłącznie u chorych na raka HER2-dodatniego, tj. z nadekspresją HER2 IHC 3+ lub amplifikacją HER2 w badaniu FISH: *ratio* ≥ 2 lub średnia liczba kopii HER2 $\geq 6,0$;
- stosowanie trastuzumabu z chemioterapią u wszystkich chorych na raka piersi HER2-dodatniego z zajęciem węzłów chłonnych (N+) oraz jeżeli nie występuje zajęcie węzłów chłonnych (N-) – u chorych z guzem > 1 cm;
- rozważenie zastosowania trastuzumabu u chorych z małymi guzami (≤ 1 cm), gdy nie występuje zajęcie węzłów chłonnych (N-);
- trastuzumab może być stosowany z dowolnym akceptowalnym schematem chemioterapii adjuwantowej; jednoczesne stosowanie trastuzumabu z antracykliną nie jest zalecane, z uwagi na zwiększone ryzyko kardiotoksyczności; preferowane jest jednoczesne (nie sekwencyjne) stosowanie trastuzumabu ze schematem chemioterapii niezawierającym antracyklin; mniejszą kardiotoksyczność obserwowano przy stosowaniu schematu docetaksel-karboplatyna-trastuzumab w porównaniu do schematu doksorubicyna-cyklofosfamid -> docetaksel-trastuzumab; schemat docetaksel-karboplatyna-trastuzumab jest rekomendowany u chorych ze zwiększonym ryzykiem kardiotoksyczności; w odniesieniu do łączenia trastuzumabu z niektórymi schematami chemioterapii, takich jak docetaksel-cyklofosfamid, nie są dostępne dowody naukowe z badań III fazy, niemniej schematy te mogą być stosowane i stanowią realną opcję terapeutyczną, w szczególności w wybranych sytuacjach klinicznych wymagających ograniczenia kardiotoksyczności;
- stosowanie ogółem rocznej terapii adjuwantowej trastuzumabem, z regularną oceną czynności serca w tym okresie.

Ponadto, na podstawie oceny najnowszych dowodów naukowych, w 2018 roku dodano następujące zalecenia dotyczące postępowania u chorych na raka HER2-dodatniego:

- klinicyści mogą dodać roczne leczenie pertuzumabem do leczenia skojarzonego trastuzumabem z chemioterapią u chorych na wczesnego, HER-2 dodatniego raka piersi [wysoka jakość dowodów naukowych, umiarkowana siła rekomendacji]; panel ekspertów opracowujących rekomendację preferuje stosowanie pertuzumabu w populacji chorych na raka z zajęciem węzłów chłonnych (z uwagi na brak istotności bezwzględnej korzyści u chorych na raka z cechą N-); w okresie obserwacji o medianie 3,8 lat stwierdzono umiarkowaną korzyść ze stosowania pertuzumabu w zakresie przeżycia wolnego od choroby, pierwsza planowa analiza śródkresowa nie wykazała korzyści w zakresie przeżycia całkowitego; w opinii ASCO nie ma obecnie danych umożliwiających sformułowanie zaleceń odnośnie okresu stosowania pertuzumabu u pacjentek, które otrzymały ten lek w neoadjuwancie i uzyskały całkowitą odpowiedź patologiczną;
- klinicyści mogą stosować przedłużone leczenie adjuwantowe **neratynibem** u chorych na wczesnego, HER-2 dodatniego raka piersi; neratynib powoduje występowanie istotnej klinicznie biegunki, wobec czego konieczne jest stosowanie odpowiedniej profilaktyki [wysoka jakość dowodów naukowych, umiarkowana siła rekomendacji]; panel ekspertów opracowujących rekomendację preferuje stosowanie neratynibu u chorych na raka HR+ N+; w okresie obserwacji o medianie 5,2 lat nie obserwowano korzyści w zakresie przeżycia całkowitego; wydaje się, że największe korzyści z leczenia uzyskiwały pacjentki, u których stosowanie neratynibu rozpoczęto w okresie nie dłuższym niż rok od ukończenia terapii trastuzumabem; nie są dostępne dane dotyczące dodanej korzyści ze stosowania neratynibu o chorych leczonych uprzednio także pertuzumabem w terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej.

2.10.2.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W przeglądzie wytycznych klinicznych leczenia adjuwantowego wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi uwzględniono 7 dokumentów, opublikowanych w latach 2018-2019, w tym polskie wytyczne PTOK (2018), międzynarodowe wytyczne St Gallen (2019) i ESMO (2019) oraz wytyczne amerykańskich towarzystw naukowych NCCN (2019) i ASCO (2018), niemieckie – AGO (2019) i hiszpańskie – GEL-CAM/SOLTI (2018).

W systemowym leczeniu okołoperacyjnym chorych na HER2-dodatniego raka piersi wymienione na wstępie gremia eksperckie zgodnie rekomendują stosowanie chemioterapii w połączeniu z trastuzumabem. U większości pacjentek terapia ta zalecana jest rutynowo, z wyłączeniem przypadków bardzo niskiego ryzyka wznowy (guzy do 0,5 lub 1 cm, przy wolnych węzłach chłonnych), gdzie decyzje powinny być podejmowane indywidualnie. Dodatkowo na decyzję o podjęciu leczenia mogą mieć również wpływ warunki refundacji – jak zaznaczono w polskich wytycznych, trastuzumab w Polsce jest obecnie refundowany wyłącznie dla chorych z guzem > 1 cm. Leczenie trastuzumabem powinno być stosowane przez rok; niektóre wytyczne dopuszczają rozważenie skrócenia tej terapii do 6 miesięcy w wybranych przypadkach pacjentek z niższym ryzykiem wznowy, natomiast dłuższa, 2-letnia terapia nie jest zalecana.

Przedłużone leczenie adjuwantowe **neratynibem** jest opcją leczenia systemowego, zalecaną w większości wytycznych (St Gallen, ESMO, NCCN, GEICAM/SOLTI, ASCO) do rozważenia u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy (wg zróżnicowanych definicji), po ukończeniu rocznej terapii (neo)adjuwantowej z udziałem trastuzumabu, u chorych na raka wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych. W ocenie korzyści klinicznej ESMO (ESMO-MCBS) przedłużone leczenie uzupełniające neratynibem uzyskało najwyższą ocenę „A”, oznaczającą wysoką korzyść kliniczną (*major benefit*) i wskazania do priorytetowego obejmowania leku refundacją ze środków publicznych w poszczególnych krajach (ESMO).

Kluczowe zalecenia poszczególnych gremiów eksperckich dotyczące systemowego leczenia okołoperacyjnego (w tym adjuwantowego) u chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego przedstawiono w tabeli.

Tabela 15. Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia adjuwantowego chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi.

Organizacja, rok	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [†]
Rekomendacje polskie	
PTOK, 2018	<ul style="list-style-type: none"> • w st. IIB i III (bez względu na podtyp raka piersi) należy rutynowo zastosować przedoperacyjne leczenie systemowe; rozważyć w st. II z cechą $\geq T2$ lub N1, zwłaszcza w TNBC i HER2+, a także w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu chirurgii czy RT • CHT + trastuzumab (przez rok) u większości chorych (tj. u chorych na raka ER+ z guzem > 1 cm lub N+ oraz u chorych na raka ER- z guzem > 0,5 cm* lub N+) • zaleca się sekwencyjne stosowanie antracyklin i trastuzumabu lub schematów bez udziału antracyklin • nie ma uzasadnienia dla kojarzenia trastuzumabu z pertuzumabem, lapatynibem czy neratynibem w leczeniu okołoperacyjnym

Organizacja, rok	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [†]
Rekomendacje międzynarodowe	
St Gallen, 2019	<ul style="list-style-type: none"> • <u>w st. I</u>: CHT taksoidem + trastuzumab (T1a – w zależności od sytuacji klinicznej) • <u>w st. II i III</u>: preferowany neoadjuwant, schematy AC → taksoid + trastuzumab (+/- pertuzumab) lub taksoid + karboplatyna + trastuzumab (+/- pertuzumab) • <u>pCR po neoadjuwancie</u>: kontynuacja leczenia anty-HER2 stosowanego przedoperacyjnie (trastuzumab +/- pertuzumab) • <u>guzy N2 (zajęcie ≥4 węzłów chłonnych), ER+</u>: jeżeli nie zastosowano pertuzumabu – przedłużone leczenie adjuwantowe neratynibem • <u>RD po neoadjuwancie</u>: trastuzumab emtanzyna
ESMO 2019	<ul style="list-style-type: none"> • standard leczenia anty-HER2 u większości chorych: roczne leczenie (neo)adjuwantowe trastuzumabem (niestosowanie lub skrócenie tej terapii można rozważyć wyłącznie u wybranych chorych z niskim ryzykiem wznowy) • zalecane leczenie przedoperacyjne: trastuzumab +/- pertuzumab • decyzja dotycząca leczenia adjuwantowego zależna od wyjściowego zaawansowania nowotworu i/lub odpowiedzi na neoadjuwant: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>wyjściowo N+ lub ER- i pCR po neoadjuwancie</u>: trastuzumab +/- pertuzumab (kontynuacja) do 1 roku ○ <u>wyjściowo NO ER+ i pCR po neoadjuwancie</u>: trastuzumab (kontynuacja) do 1 roku ○ <u>brak pCR po neoadjuwancie</u>: trastuzumab emtanzyna • <u>wybrane pacjentki z wysokim ryzykiem wznowy</u>: przedłużony neoadjuwant neratynibem (o ile nie stosowano uprzednio podwójnej blokady)
Rekomendacje zagraniczne	
NCCN, 2019	<p>Leczenie adjuwantowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>guz > 1 cm i/lub N+</u>: adjuwantowa CHT + trastuzumab • <u>N±</u>: opcjonalnie adjuwantowa CHT + trastuzumab + pertuzumab • <u>HR+ N±</u>: po ukończeniu terapii adjuwantowej z udziałem trastuzumabu opcjonalnie neratynib • <u>pozostałe chore</u>: adjuwantowa CHT + trastuzumab do rozważenia <p>Leczenie postadjuwantowe – w zależności od odpowiedzi na neoadjuwant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>brak RD</u>: kontynuacja trastuzumab +/- pertuzumab (do 1 roku); <u>jeżeli HR+</u> po ukończeniu terapii z udziałem trastuzumabu rozważyć neratynib • <u>RD</u>: trastuzumab emtanzyna (14 cykli); jeżeli leczenie trastuzumabem emtanzyną przerwano z powodu toksyczności: kontynuacja trastuzumabu +/- pertuzumab (do 1 roku) <p><u>IBC</u>: przedoperacyjnie CHT + trastuzumab +/- pertuzumab; jeżeli odpowiedź: kontynuacja leczenia anty-HER2 do roku; jeżeli brak odpowiedzi: dodatkowe leczenie systemowe – jeżeli nadal brak odpowiedzi: postępowanie zindywidualizowane</p>
AGO, 2019	<p>Leczenie adjuwantowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku wskazań do chemioterapii preferowane leczenie przedoperacyjne • <u>rekomendowane leczenie systemowe</u>: trastuzumab • <u>rekomendowane leczenie systemowe dla chorych z wysokim ryzykiem wznowy</u>: trastuzumab + pertuzumab w neoadjuwancie • <u>N+ i/lub HR-</u>: adjuwant trastuzumab + pertuzumab (52 tygodnie) (dodanie pertuzumabu niezalecane do rutynowego stosowania w przypadku HR+ N-) • <u>pacjentki ze wskazaniami do CHT N-, guz > 5 mm</u>: adjuwant trastuzumab (niezalecany do rutynowego stosowania w przypadku guzów ≤ 5 mm N-) • leczenie trastuzumabem powinno być prowadzone przez rok lub pół roku (słabsza rekomendacja); niezalecana jest terapia 2-letnia

Organizacja, rok	Kluczowe rekomendacje – leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium ^{^†}
	<p>Leczenie postneoadjuwantowe – w zależności od odpowiedzi na neoadjuwant i ryzyka wznowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>pCR u chorych z niskim ryzykiem</u>: trastuzumab (do dopełnienia 12 miesięcy) • <u>pCR u chorych z wysokim ryzykiem</u>: trastuzumab + pertuzumab (do dopełnienia 12 miesięcy) • <u>brak pCR</u>: trastuzumab emtanzyna (do dopełnienia 14 dawek leczenia anty-HER2); niezalecane rutynowe rozszerzanie adjuwantu o neratynib ani kontynuacji trastuzumabu z pertuzumabem
GEICAM/SOLTI, 2018	<ul style="list-style-type: none"> • <u>N+ lub guz > 1 cm N-</u>: dodanie trastuzumabu do adjuwantowej CHT (standard: 12 mies.) • <u>guzy 0,5-1,0 cm N-</u>: rozważyć dodanie trastuzumabu do adjuwantowej CHT • <u>N+ i/lub HR- (wysokie ryzyko wznowy)</u>: rozważyć adjuwant trastuzumab + pertuzumab (18 cykli); jeżeli trastuzumab + pertuzumab zastosowano w neoadjuwancie – leczenie może być kontynuowane po operacji (do 18 cykli łącznie) • <u>N+ i HR+</u>: po rocznej terapii trastuzumabem można rozważyć przedłużony adjuwant neratynibem • <u>chore ze wskazaniami do neoadjuwantu (guz > 2 cm i/lub N+)</u>: rozważyć trastuzumab + pertuzumab + CHT
ASCO, 2018	<p>W leczeniu adjuwantowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>N+ lub guz > 1 cm N-</u>: trastuzumab + CHT • <u>guzy ≤ 1,0 cm N-</u>: rozważyć trastuzumab • terapia trastuzumabem powinna trwać rok • opcja: dodanie pertuzumabu do trastuzumabu (rok terapii), preferencyjnie <u>u chorych z N+</u> • opcja: przedłużone leczenie adjuwantowe neratynibem (po ukończeniu terapii trastuzumabem), preferencyjnie <u>u chorych z HR+ N+</u>

CHT – chemioterapia; ER – stan receptora estrogenowego; HR – stan receptorów hormonalnych; IBC – rak zapalny (ang. *Inflammatory Breast Cancer*); pCR – całkowita odpowiedź patologiczna (ang. *pathologic Complete Response*); RD – choroba resztkowa (ang. *Residual Disease*); TNBC – rak piersi potrójnie ujemny (ang. *Triple Negative Breast Cancer*)

[^] wszystkie zalecenia zawarte w tabeli dotyczą wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi HER2-dodatniego, o ile nie zaznaczono inaczej
[†] w tabeli pominięto zalecenia dotyczące hormonoterapii – powinna być ona prowadzona u chorych na raka HR+, niezależnie od leczenia anty-HER2 oraz szczegółowe zalecenia dotyczące wyboru schematu chemioterapii (z uwagi na brak różnic dotyczących wyboru CHT, bez względu na stosowanie lub niestosowanie pertuzumabu w ramach terapii anty-HER2)

* refundacja trastuzumabu w Polsce możliwa dla chorych z guzem > 1,0 cm

2.10.3 Leczenie adjuwantowe obecnie finansowane w Polsce

Leczenie adjuwantowe anty-HER2 finansowane jest w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” (załącznik B.9.) do Obwieszczenia MZ (MZ 23/10/2019). Dla pacjentek z rozpoznaniem wczesnego raka piersi HER2-dodatniego (bez względu na stan receptorów hormonalnych) w ramach wspomnianego programu dostępne jest leczenie pooperacyjne trastuzumabem, stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią. Ponadto w tym samym programie refundowane jest leczenie neo-adjuwantowe anty-HER2: trastuzumabem (stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią) lub trastuzumabem i pertuzumabem (w skojarzeniu z chemioterapią). Całkowity czas leczenia trastuzumabem w programie wynosi maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań lub do czasu wystąpienia progresji choroby lub do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym, a pertuzumabem – 3 do 6 podań lub do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym uniemożliwiających w opinii lekarza prowadzącego kontynuowanie terapii. Pełne zapisy aktualnie obowiązującego obecnie programu leczenia raka piersi zamieszczono w załączniku (10.3).

Wnioskowany program lekowy adresowany jest do pacjentek po przebytych leczeniu chirurgicznym o założeniu radykalnym, które ukończyły już zaplanowane okołooperacyjne leczenie systemowe oparte na chemioterapii i terapii anty-HER2 i w momencie kwalifikacji do leczenia neratynibem stosują już wyłącznie uzupełniające leczenie hormonalne. Leki stosowane w hormonoterapii wczesnego raka piersi są objęte w Polsce finansowaniem w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę: anastrozol, letrozol, tamoksyfen i goserelina (MZ 23/10/2019). Szczegółowe warunki refundacji wymienionych substancji czynnych przedstawiono w załączniku (10.2).

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego produkt leczniczy Nerlynx jest wskazany w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z wczesną postacią raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i nadmierną ekspresją/amplifikacją receptora HER2, którzy zakończyli leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie mniej niż rok temu (*ChPL Nerlynx 2019*).

W projekcie programu lekowego uszczegółowiono powyższe kryteria i dodatkowo zawężono populację do pacjentek o wysokim ryzyku wznowy, podobne zawężenie zawarto w rekomendacji NICE (*NICE 2019*). Pełne kryteria włączenia do programu lekowego obejmują:

- histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi;
- udokumentowana obecność receptorów steroidowych (ER i/lub PgR);
- nadekspresja HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+ w badaniu ISH);
- stopień zaawansowania: zajęte węzły chłonne lub brak całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej po leczeniu przedoperacyjnym opartym na chemioterapii i terapii anti-HER2;
 - przebyte leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na:
 - amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii lub
 - 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);
- przebyte przed- lub pooperacyjne leczenie systemowe oparte na chemioterapii i terapii anti-HER2;
- upływ <1 roku od czasu ukończenia leczenia z zastosowaniem terapii anti-HER2;
- stosowanie uzupełniającego leczenia hormonalnego;
- wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania neratynibu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;
- nieobecność cech klinicznie istotnej niewydolności nerek;
- nieobecność cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z wydolnością wątroby wg Child-Pugh A i B);
- nieobecność klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;
- stan sprawności 0-1 wg WHO.

Należy zaznaczyć, że część kryteriów odnosi się jedynie do przebytego uprzednio przez chorą leczenia (neo)adjuwantowego oraz zabiegu operacyjnego, ostatecznie sprowadzając się do zalecenia ukończenia leczenia adjuwantowego z zastosowaniem terapii anti-HER2 poniżej roku od włączenia do programu, część wynika z wymagań charakterystyki produktu leczniczego i definiuje stan wydolności narządów lub jest warunkowana optymalnym postępowaniem zgodnym z wytycznymi (hormonoterapia u chorych z obecnością receptorów steroidowych). Szczegółowe informacje dotyczące wnioskowanego programu lekowego zostały zawarte w rozdziale 10.4.

Podsumowując powyższe kryteria populację docelową dla produktu leczniczego Nerlynx w ramach wnioskowanego programu lekowego stanowią będą pacjentki z rozpoznaniem histologicznym inwazyjnego raka piersi, udokumentowaną obecnością receptorów steroidowych (ER i/lub PgR) oraz nadekspresją receptora HER2. Chore powinny zakończyć leczenie uzupełniające anty-HER2 mniej niż rok przed kwalifikacją do programu oraz być w stanie sprawności 0-1 wg WHO. Ponadto, konieczne będzie spełnienie kryterium wysokiego ryzyka wznowy zdefiniowane jako zajęcie węzłów chłonnych lub brak całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej po leczeniu przedoperacyjnym opartym na chemioterapii i terapii anty-HER2.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

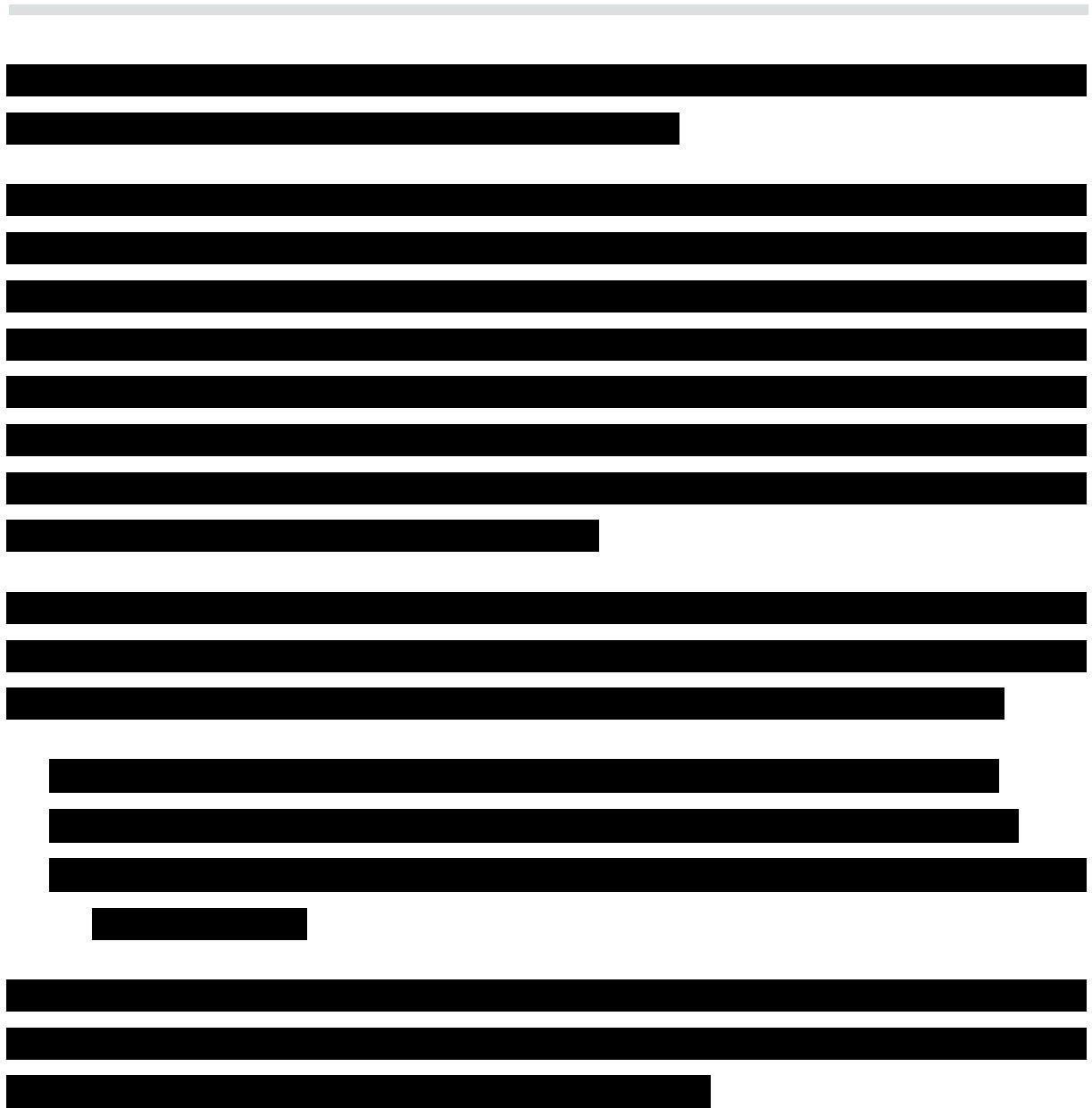
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Szczegółowe omówienie oszacowania liczebności populacji zostanie przedstawione w analizie wpływu na budżet.

5 Opis ocenianej interwencji – Nerlynx (neratynib)

Neratynib jest nieodwracalnym panerytroblastycznym homologiem onkogenu wirusowego białaczki (ERBB), inhibitorem kinazy tyrozynowej, działającym poprzez trwałe zahamowanie szlaków sprzyjających wzrostowi raka piersi z amplifikacją lub nadmierną ekspresją receptora HER2 bądź mutacją receptora HER2, tj: EGFR, HER2 oraz HER4 lub ich aktywnych heterodimerów z HER3 (*ChPL Nerlynx 2019*).

Ocenianą interwencję stanowi przedłużone leczenie uzupełniające (adjuwantowe) neratynibem, prowadzone zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego Nerlynx, tj. neratynibem przyjmowanym przez pacjentki doustnie w dawce 240 mg raz na dobę, przez okres jednego roku. Rozpoczęcie terapii musi nastąpić w ciągu 1 roku od zakończenia terapii adjuwantowej opartej na trastuzumabie (*ChPL Nerlynx 2019*).

Produkt leczniczy Nerlynx został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 31 sierpnia 2018 r. (*KE Nerlynx*), natomiast w Stanach Zjednoczonych - 17 lipca 2017 r. (*FDA 2017*). W celu maksymalizacji korzyści klinicznej w stosunku do działań niepożądanych rejestracja neratynibiu w Unii Europejskiej obejmuje wyłącznie pacjentki z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) – z uwagi na wyższą korzyść kliniczną w tej subpopulacji w porównaniu do podgrupy chorych na raka bez receptorów hormonalnych (*EPAR Nerlynx 2018*). Natomiast warunki dopuszczenia leku Nerlynx do obrotu w USA nie obejmują takiego ograniczenia (*Label Nerlynx 2019*).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące stosowania neratynibu w przedłużonym leczeniu adjuwantowym, zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Nerlynx (*ChPL Nerlynx 2019*).

Tabela 16. Opis ocenianej interwencji - Nerlynx (neratynib).

		Opis ocenianej interwencji - Nerlynx (neratynib)
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierre Fabre Médicament 45 place Abel Gance 92100 Boulogne-Billancourt Francja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/18/1311/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 sierpnia 2018 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	22 października 2019 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
Kod ATC		L01XE45
Dostępne preparaty		Nerlynx, 40 mg, tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		Właściwości farmakodynamiczne <i>Mechanizm działania</i> Neratynib jest nieodwracalnym panerytroblastycznym homologiem onkogeny wirusowego białaczki (ERBB), inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI), który blokuje transdukcję sygnału mitogenicznego czynnika wzrostu poprzez kowalencyjne wiązanie się z wysokim powinowactwem w miejscu

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Opis ocenianej interwencji - Nerlynx (neratynib)

wiązania ATP w 3 receptorach naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR): EGFR (kodowanego przez ERBB1), HER2 (kodowanego przez ERBB2) oraz HER4 (kodowanego przez ERBB4) lub ich aktywnych heterodimerów z HER3 (kodowanego przez ERBB3). To powoduje trwałe zahamowanie tych szlaków sprzyjających wzrostowi raka piersi z amplifikacją lub nadmierną ekspresją receptora HER2 bądź mutacją receptora HER2. Neratynib wiąże się z receptorem HER2, zmniejsza autofosforylację EGFR i HER2, na odcinku za szlakami sygnałowymi MAPK i AKT, oraz silnie hamuje namnażanie się komórek guza in vitro. Neratynib jest inhibitorem EGFR i (lub) linii komórek nowotworowych z ekspresją receptora HER2 przy komórkowym IC50 na poziomie <100 nM.

Właściwości farmakokinetyczne

Rozkład masy po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 200 mg neratynibu był badany u sześciu zdrowych uczestników.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawki 240 mg neratynibu absorpcja była wolna i szczytowe stężenie neratynibu w osoczu stwierdzono po ok. 7 godzinach od momentu podania. Pojedyncza dawka 240 mg neratynibu przyjęta z jedzeniem spowodowała zwiększenie C_{max} i AUC odpowiednio o około 17% i 23% w porównaniu do podania produktu leczniczego na czczo. Pojedyncza dawka 240 mg neratynibu przyjęta z posiłkiem wysokotłuszczowym spowodowała zwiększenie C_{max} i AUC odpowiednio o około 100%.

Dystrybucja

Stopień wiązania neratynibu z białkami osocza ludzkiego, w tym kowalencyjnego wiązania z albuminą surowicy ludzkiej (HSA), przewyższał 98%, niezależnie od stężenia. Neratynib wiąże się głównie z albuminami ludzkiej surowicy i ludzką kwaśną alfa-1 glikoproteiną (AAG). W badaniach in vitro stwierdzono, że neratynib jest substratem dla glikoproteiny P (P-gp). Neratynib nie jest silnym inhibitorem aktywności ludzkiego nośnika BSEP in vitro, przy stwierdzonej wartości IC50 na poziomie > 10 μ M. Neratynib w stężeniu 10 μ M wydaje się hamować nośnik białek oporności raka piersi (BCRP). Neratynib nie wpływał hamująco na transportery wychwyty, OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 i OCT2, przy czym stwierdzone wartości IC50 wynosiły > 10 μ M. Neratynib wywołał aktywność inhibitorową w transporterze wychwyty OCT1 przy IC50 w stężeniu 2,9 μ M.

Metabolizm

Neratynib jest metabolizowany przede wszystkim w mikrosomach wątrobowych przez CYP3A4 oraz w mniejszym stopniu przez monoooksygenazy zawierające flawinę (FMO). Wstępne profilowanie metabolitów w ludzkim osoczu wskazuje, że po podaniu doustnym neratynib jest metabolizowany w procesie oksydacji za pośrednictwem CYP3A4. Metabolity krążące obejmują N-tlenek pirydyny neratynibu (M3), N-dezmetyl neratynibu (M6), N-tlenek dimetyloaminy neratynibu (M7) oraz śladowe ilości hydroksylowego N-tlenku neratynibu i bis-N-tlenku neratynibu (M11). Neratynib stanowi najbardziej znaczący komponent w osoczu, przy czym poziom narażenia ogólnoustrojowego na metabolity (M3, M6, M7 i M11) po podaniu doustnym neratynibu u zdrowych pacjentów był niższy o 10% do 33% w porównaniu do poziomu narażenia na związek macierzysty. Stwierdzono, że metabolity neratynibu, M3, M6, M7 i M11, mają podobną moc do neratynibu zarówno w badaniach na bazie enzymów in vitro (badania wiązania) lub na bazie komórek w stosunku do komórek ekspresji ERBB1, ERBB2 (HER2) i ERBB4.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki neratynibu średni pozorny okres półtrwania neratynibu w osoczu pacjentów wynosił 17 godzin. Główną drogą wydalania neratynibu jest kał. Po podaniu pojedynczej znakowanej izotopowo dawki 200 mg neratynibu w postaci roztworu do stosowania doust-

Opis ocenianej interwencji - Nerlynx (neratynib)

Wskazanie

nego 97,1% i 1,1% podanej dawki zostało wydalone odpowiednio w kale i moczu. Wydalanie było szybkie i kompletne, przy czym większość radioaktywnej substancji (61%) zostało wydalone w ciągu 96 godzin, a 98% - po 10 dniach. Nie wiadomo, czy lek jest eliminowany w postaci niezmienionej czy w postaci metabolitów.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

- Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub dializowanych. Na podstawie modelowania farmakokinetycznego populacji stwierdzono, że klirens kreatyniny nie wyjaśniał zmienności pomiędzy pacjentami, stąd nie zaleca się modyfikowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

- Zaburzenia czynności wątroby

Neratynib jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (Child Pugh C) w wywiadzie, bez nowotworu, klirens neratynibu uległ zmniejszeniu o 36%, a poziom narażenia na neratynib uległ zwiększeniu około 3-krotnie w porównaniu do zdrowych ochotników.

Produkt leczniczy Nerlynx jest wskazany w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z wczesną postacią raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i nadmierną ekspresją/amplifikacją receptora HER2, którzy zakończyli leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie mniej niż rok temu.

Leczenie produktem leczniczym Nerlynx powinien rozpocząć i kontrolować lekarz mający doświadczenie w podawaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Nerlynx wynosi 240 mg (sześć tabletek po 40 mg), podawane doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez okres jednego roku. Produkt leczniczy Nerlynx należy przyjmować z jedzeniem, najlepiej rano. Pacjenci powinni rozpocząć leczenie w ciągu 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem.

Dostosowanie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Zaleca się, aby dawkowanie produktu leczniczego Nerlynx modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania i poziom tolerancji indywidualnie dla każdego z pacjentów. Postępowanie w przypadku niektórych działań niepożądanych może obejmować przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki zgodnie z informacjami podanymi w tabelach poniżej.

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx u pacjentów, u których:

- Brak powrotu toksyczności związanej z leczeniem do stopnia 0-1,
- W przypadku toksyczności, która skutkuje opóźnieniem leczenia o > 3 tygodnie, lub
- U pacjentów nietolerujących dawki 120 mg na dobę.

W innych sytuacjach klinicznych może zachodzić konieczność dostosowania dawkowania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (np. nietolerowany

Dawkowanie i sposób podawania

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Opis ocenianej interwencji - Nerlynx (neratynib)

poziom toksyczności, utrzymujące się działania niepożądane stopnia 2 itp.).

Dostosowanie dawki produktu leczniczego Nerlynx w przypadku wystąpienia działań niepożądanych:

Poziom dawki	Dawka produktu leczniczego Nerlynx
Zalecana dawka początkowa	240 mg na dobę
Redukcja pierwszej dawki	200 mg na dobę
Redukcja drugiej dawki	160 mg na dobę
Redukcja trzeciej dawki	120 mg na dobę

Dostosowanie dawki i leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Nerlynx - ogólny poziom toksyczności*:

Stopień toksyczności [^]	Działanie
Stopień 3	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx do czasu zmniejszenia do stopnia ≤ 1 lub poziomu wyjściowego w ciągu 3 tygodni od czasu wstrzymania leczenia. Następnie należy wznowić leczenie produktem leczniczym Nerlynx w zmniejszonej dawce. Jeśli toksyczność stopnia 3 nie zmniejszy się w ciągu 3 tygodni, należy całkowicie odstawić produkt leczniczy Nerlynx.
Stopień 4	Należy całkowicie przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx.

* Informacje dotyczące postępowania w przypadku biegunki i hepatotoksyczności, patrz Tabela 3 i Tabela 4.

[^] Według CTCAE wersja 4.0

Dostosowanie dawki w przypadku biegunki

Postępowanie w przypadku biegunki wymaga prawidłowego stosowania leków przeciwbiegunkowych, zmiany diety oraz właściwej modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Nerlynx. Wskazówki dotyczące dostosowania dawkowania produktu leczniczego Nerlynx

w przypadku wystąpienia biegunki podano w tabeli poniżej.

Dostosowanie dawki w przypadku biegunki:

Poziom nasilenia biegunki*	Działanie
<ul style="list-style-type: none"> Biegunka stopnia 1. [zwiększenie liczby stolców o < 4 na dobę w porównaniu z wartością wyjściową] Biegunka stopnia 2. [zwiększenie liczby stolców o 4-6 na dobę w porównaniu z wartością wyjściową] utrzymująca się przez < 5 dni 	<ul style="list-style-type: none"> Należy dostosować leczenie przeciwbiegunkowe Zmiany w diecie Należy przyjmować płyny w ilości ok. 2 litrów, aby nie dopuścić do odwodnienia organizmu.

Opis ocenianej interwencji - Nerlynx (neratynib)

<ul style="list-style-type: none"> • Biegunka stopnia 3. [zwiększenie liczby stolców do ≥ 7 na dobę w porównaniu z wartością wyjściową; nietrzymanie stolca; wskazana hospitalizacja; powodująca ograniczenia w codziennych czynnościach pielęgnacyjnych] utrzymująca się przez ≤ 2 dni 	<ul style="list-style-type: none"> • Po zmniejszeniu się nasilenia do stopnia ≤ 1. lub wartości wyjściowej można rozważyć wznowienie profilaktycznego leczenia przeciwbiegunkowego, w stosownych przypadkach, przy każdym podaniu produktu leczniczego Nerlynx
<ul style="list-style-type: none"> • Dowolnego stopnia z cechami powikłania† • Biegunka stopnia 2., utrzymująca się przez 5 dni lub dłużej‡ • Biegunka stopnia 3., utrzymująca się przez okres od 2 dni do 3 tygodni‡ 	<ul style="list-style-type: none"> • Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx • Zmiany w diecie • Należy przyjmować płyny w ilości ok. 2 litrów, aby nie dopuścić do odwodnienia organizmu. • Jeśli nasilenie biegunki zmniejszy się do stopnia 0-1 w ciągu jednego tygodnia lub w krótszym czasie, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Nerlynx w tej samej dawce. • Jeśli nasilenie biegunki zmniejszy się do stopnia 0-1. w ciągu jednego tygodnia lub w krótszym czasie, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Nerlynx w tej samej dawce. • Po zmniejszeniu się nasilenia do stopnia ≤ 1 lub wartości wyjściowej można rozważyć wznowienie profilaktycznego leczenia przeciwbiegunkowego, w stosownych przypadkach, przy każdym podaniu produktu leczniczego Nerlynx. • Jeśli biegunka stopnia 3. utrzymuje się przez ponad 3 tygodnie, należy całkowicie przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx.
Biegunka stopnia 4. [zagrożająca życiu; wskazana pilna interwencja]	Należy całkowicie przerwać leczenie produktem leczniczym Nerlynx
Poziom nasilenie biegunki powróci do stopnia 2. lub wyższego przy dawce 120 mg na dobę	Należy całkowicie przerwać leczenie produktem leczniczym Nerlynx

* Według CTCAE wersja 4.0

† Cechy powikłania obejmują odwodnienie organizmu, gorączkę, niedociśnienie, niewydolność nerek lub neutropenię stopnia 3. lub 4.

‡ Pomimo leczenia z zastosowaniem optymalnej terapii.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć zgodnie z przyjętym schematem dawkowania.

Stosowanie inhibitorów CYP3A4/Pgp

Opis ocenianej interwencji - Nerlynx (neratynib)

Jeśli nie można uniknąć stosowania inhibitora, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Nerlynx do 40 mg (jedna tabletkę 40 mg), podawaną raz na dobę razem z silnym inhibitorem CYP3A4/Pgp. Po zakończeniu podawania silnego inhibitora CYP3A4/Pgp należy wznowić leczenie z zastosowaniem uprzednio stosowanej dawki 240 mg produktu leczniczego Nerlynx.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego nie jest wymagana modyfikacja dawki. Produkt leczniczy Nerlynx nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym pacjentów dializowanych. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego (Child Pugh A lub B) nie jest wymagana modyfikacja dawki. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child Pugh C).

Dostosowanie dawki w przypadku hepatotoksyczności

Wskazówki dotyczące dostosowania dawkowania produktu leczniczego Nerlynx w przypadku wystąpienia toksyczności wątrobowej podano w tabeli poniżej.

Dostosowanie dawki w przypadku hepatotoksyczności:

Poziom nasilenia hepatotoksyczności*	Działanie
<ul style="list-style-type: none"> Stopień 3. Aminotransferaza alaninowa (ALT) (>5-20 x górna granica normy) LUB Stopień 3. bilirubina (>3-10 x GGN) 	<ul style="list-style-type: none"> Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx do czasu powrotu do poziomu ≤ stopnia 1. Ocena alternatywnych przyczyn Leczenie produktem leczniczym Nerlynx należy wznowić z zastosowaniem kolejnej niższej dawki, jeżeli stopień nasilenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1. w ciągu 3 tygodni. W przypadku wystąpienia wzrostu stężenia ALT lub bilirubiny stopnia 3. pomimo redukcji jednej dawki należy całkowicie przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx.
<ul style="list-style-type: none"> Stopień 4 Aminotransferaza alaninowa (ALT) (>20 x górna granica normy) LUB Stopień 4 bilirubina (>10 x GGN) 	<ul style="list-style-type: none"> Należy całkowicie przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx Ocena alternatywnych przyczyn

GGN = górna granica normy, ALT = aminotransferaza alaninowa

* Według CTCAE wersja 4.0

Osoby w podeszłym wieku

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Opis ocenianej interwencji - Nerlynx (neratynib)

Przeciwwskazania

Dostosowanie dawki nie jest konieczne. Nie ma danych dotyczących pacjentów w wieku ≥ 85 lat.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Nerlynx u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu raka piersi.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Nerlynx jest przeznaczony wyłącznie do stosowania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą. Tabletek nie należy rozkruszać ani rozpuszczać i należy je przyjmować z jedzeniem, najlepiej rano

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Jednoczesne stosowanie z następującymi produktami leczniczymi, które są silnymi induktorami izoformy CYP3A4/Pgp cytochromu P450:
 - karbamazepina, fenobarbital, fenytoina (leki przeciwpadaczkowe),
 - ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (produkt ziołowy),
 - ryfampicyna (lek przeciwprątkowy).
- Jednoczesne stosowanie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4/P-gp:
 - flukonazol (lek przeciwgrzybiczy),
 - diltiazem, werapamil (leki blokujące kanały wapniowe),
 - erytromycyna (antybiotyk).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Child-Pugh C).

Biegunka

W trakcie leczenia produktem leczniczym Nerlynx zgłaszano biegunkę. Biegunka może mieć ciężki przebieg i doprowadzić do odwodnienia organizmu. Ogólnie biegunka występuje na wczesnym etapie leczenia, w ciągu pierwszego lub drugiego tygodnia przyjmowania produktu leczniczego Nerlynx, i może nawracać. Pacjentów należy poinformować o konieczności wdrożenia leczenia profilaktycznego z zastosowaniem leków przeciwbiegunkowych w momencie przyjęcia pierwszej dawki produktu leczniczego Nerlynx oraz regularnego dawkowania leków przeciwbiegunkowych w okresie pierwszych 1-2 miesięcy leczenia produktu leczniczego Nerlynx, aby utrzymać wydalanie na poziomie 1-2 stolców na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) są w większym stopniu narażeni na niewydolność nerek i odwodnienie organizmu, co może stanowić powikłanie biegunki. Należy uważnie monitorować stan pacjentów w tej grupie wiekowej.

Pacjenci z istotnymi, przewlekłymi zaburzeniami układu pokarmowego

Pacjenci z istotnymi przewlekłymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, którym towarzyszy biegunka jako podstawowy objaw, nie zostali włączeni do badania głównego. Należy uważnie monitorować stan pacjentów z takimi zaburzeniami.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Opis ocenianej interwencji - Nerlynx (neratynib)

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek są w większym stopniu narażeni na powikłania w postaci odwodnienia organizmu w przypadku wystąpienia biegunki. Należy uważnie monitorować stan pacjentów z takimi zaburzeniami.

U pacjentów z Zaburzenia czynności wątroby

ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C) występuje 2,8-krotny wzrost narażenia na neratynib. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx zaobserwowano występowanie hepatotoksyczności. Wyniki testów wątrobowych, z uwzględnieniem stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz stężenia bilirubiny całkowitej, należy kontrolować w 1-tygodniowych odstępach, następnie raz w miesiącu w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia i co 6 tygodni w późniejszym okresie leczenia lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów, u których wystąpi biegunka o nasileniu \geq stopnia 3., wymagająca leczenia z zastosowaniem dożylnego podawania płynów, lub jakiegokolwiek objawy hepatotoksyczności, np. nasilenie uczucia zmęczenia, nudności, wymioty, żółtaczka, ból w prawym górnym kwadrancie brzucha bądź tkliwość, gorączka, wysypka, eozynofilia, należy przeprowadzić ocenę pod kątem zmian w wynikach testów wątrobowych. W czasie oceny hepatotoksyczności należy również zebrać wyniki dotyczące stężenia poszczególnych frakcji bilirubiny i czasu protrombinowego.

Czynność lewej komory serca

Stwierdzono związek między zaburzeniami czynności lewej komory serca a hamowaniem aktywności receptora HER2. Produkt leczniczy Nerlynx nie był badany u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF) poniżej dolnej granicy normy lub z istotnymi chorobami serca. U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka kardiologicznego należy monitorować czynności serca, z uwzględnieniem oceny LVEF, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H2 i produkty lecznicze zobojętniające kwas żołądkowy

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu z inhibitorami pompy protonowej (PPI) i antagonistami receptora H2. Po przyjęciu dawki produktu leczniczego zobojętniającego kwas żołądkowy należy zachować odstęp czasowy co najmniej 3 godzin przed przyjęciem dawki produktu leczniczego Nerlynx.

Ciąża

Neratynib może mieć szkodliwy wpływ na płód po podaniu kobietom w okresie ciąży.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Leczenie produktem leczniczym Nerlynx wiąże się z występowaniem zaburzeń skóry i tkanek podskórnych. Należy uważnie monitorować pacjentów z objawowymi zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej.

Leczenie skojarzone z inhibitorami CYP3A4 oraz P-gp

Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp ze względu na ryzyko zwiększonego narażenia na neratynib. W trakcie leczenia produktem leczniczym Nerlynx należy unikać spożywania soku grejfrutowego.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie produktem leczniczym Nerlynx powinien rozpocząć i kontrolować lekarz mający doświadczenie w podawaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Nerlynx nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 23/10/2019).

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Nerlynx nie był jak dotąd przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Nerlynx w leczeniu raka piersi przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania neratynibu odnaleziono na stronach: CADTH, PBAC, SMC, NICE, AWMSG. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Tabela 17. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla przedłużonego leczenia adjuwantowego produktem leczniczym Nerlynx.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	2019	pozytywna	Wskazanie: przedłużone leczenie adjuwantowe dorosłych chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie adjuwantowe z zastosowaniem trastuzumabu mniej niż rok temu (<i>NICE 2019</i>).
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	2019	negatywna	Wskazanie: przedłużone leczenie adjuwantowe dorosłych chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie adjuwantowe z zastosowaniem trastuzumabu mniej niż rok temu (<i>CADTH 2019</i>).
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	2019	negatywna	Wskazanie: leczenie dorosłych chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie adjuwantowe z zastosowaniem trastuzumabu mniej niż rok temu (<i>PBAC 2019</i>).
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	bd.	bd.	Ocena w toku. Wskazanie: przedłużone leczenie adjuwantowe dorosłych chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie adjuwantowe z zastosowaniem trastuzumabu mniej niż rok temu. Oczekiwana data publikacji: 11 maja 2020 r. (<i>SMC 2019</i>).
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	-	-	Wskazanie: : leczenie dorosłych chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie adjuwantowe z zastosowaniem trastuzumabu mniej niż rok temu. Odstąpiono od oceny z uwagi na wydanie rekomendacji przez NICE (<i>AWMSG 2019</i>).
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	-	-	-
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	-	-	-
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	-	-	-
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	-	-	-

Data ostatniego wyszukiwania: 12.12.2019 r.

Brytyjska agencja HTA wydała pozytywną rekomendację refundacyjną dla finansowania przedłużonego leczenia adjuwantowego neratynibem dorosłych chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie adjuwantowe z udziałem trastuzumabu mniej niż rok temu, pod warunkiem, że:

- trastuzumab był jedyną terapią anty-HER2 stosowaną w ramach leczenia adjuwantowego,
- w przypadku, gdy było zastosowane leczenie neoadjuwantowe z udziałem chemioterapii, po którym u pacjentek stwierdzono chorobę resztkową w piersi lub zajęcie węzłów chłonnych,
- wnioskodawca zobowiąże się do obniżenia ceny leku (*NICE 2019*).

W uzasadnieniu rekomendacji wskazano, że u pacjentek leczonych neratynibem stwierdzono niższe ryzyko wznowy raka piersi niż u chorych, którym podawano placebo, nie jest natomiast jeszcze znany wpływ na całkowite przeżycie. Oszacowanie współczynnika efektywności kosztów określono jako niepewne, lecz mieszczące się w zakresie wartości uznawanych za akceptowalne przez NICE (*NICE 2019*).

Z kolei eksperci kanadyjskiego *pan-Canadian Oncology Drug Review* działającego przy *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* wydali negatywną rekomendację dla finansowania neratynibu w przedłużonym leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie adjuwantowe z udziałem trastuzumabu mniej niż rok temu. W rekomendacji wskazywano na niepewność związaną z oszacowaniem korzyści klinicznej zastosowanej terapii, zwłaszcza przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, dla którego analiza we wnioskowanej populacji chorych przeprowadzona była w ramach niepredefiniowanej wcześniej analizy w podgrupach. Dodatkowo wskazywano, że na niepewność wpływają liczne zmiany w protokole badania klinicznego oraz brak danych dotyczących przeżycia całkowitego (nieprzedstawionych z uwagi na brak ich dojrzałości). Eksperci zwrócili również uwagę na brak możliwości oceny efektywności kosztowej terapii z uwagi na niepewność związaną z przedstawionymi danymi, zwłaszcza korzyściami inkrementalnymi (*CADTH 2019*).

Podobnie australijska agencja PBAC wydała negatywną rekomendację refundacyjną dla stosowania neratynibu w leczeniu dorosłych chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, z obecnością receptorów hormonalnych, którzy zakończyli leczenie adjuwantowe z udziałem trastuzumabu w okresie < 1 roku, wskazując na niepewność związaną z korzyściami klinicznymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych m.in. biegunki w wysokim stopniu nasilenia (*severe*). Dodatkowo wska-

zywano na niepewność jaką były obarczone oszacowania ekonomiczne, jak również przeszacowanie kosztów i zużycia leku (PBAC 2019).

7 Dobór komparatorów

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

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, iż w leczeniu okołoperacyjnym chorych na HER2-dodatniego raka piersi zalecana jest chemioterapia w połączeniu z trastuzumabem, który powinien być stosowany przez rok.

Przedłużone leczenie adjuwantowe neratynibem jest opcją leczenia systemowego, zalecaną w większości wytycznych (St Gallen, ESMO, NCCN, GEICAM/SOLTI, ASCO) do rozważenia u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy (wg zróżnicowanych definicji), po ukończeniu rocznej terapii okołoperacyjnej z udziałem trastuzumabu, wyłącznie u chorych na raka wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych. Wytyczne nie wskazują na inne substancje czynne, które również mogłyby mieć zastosowanie w przedłużonym leczeniu adjuwantowym. W polskich warunkach nie są dostępne ani refundowane inne opcje przedłużonego leczenia adjuwantowego.

Obecnie w Polsce refundowanym standardem postępowania w leczeniu pooperacyjnym chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium jest roczna terapia trastuzumabem. Pacjentki po przebytych leczeniu uzupełniającym opartym na trastuzumabie nie otrzymują dalszego leczenia ukierunkowanego molekularnie anty-HER2, a postępowanie w przypadku obecności receptorów hormonalnych ogranicza się do stosowania uzupełniającej hormonoterapii, obserwacji i wykonywania badań kontrolnych. W związku z tym należy uznać, że komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest **standardowa opieka bez stosowania terapii anty-HER2**, tj. monitorowanie pacjentek i stosowanie uzupełniającej hormonoterapii. Z kolei za najlepszy komparator dla neratynibu w badaniach klinicznych należy uznać placebo - dodane do postępowania standardowego celem zaślepienia podawania neratynibu. Należy zaznaczyć, że leczenie neratynibem jest terapią dodaną do postępowania standardowego, tj. hormonoterapii, co definiuje także wnioskowany program lekowy.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016). Z kolei zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) w przedrejestracyjnej ocenie leków przeciwnowotworowych wśród punktów końcowych należy uwzględnić parametry, których ocena pozwoli na zapewnienie rzetelnych i przekonujących danych świadczących o korzyści, jaką dany pacjent może uzyskać po zastosowaniu weryfikowanej technologii medycznej (EMA 2017a). Zbliżone zalecenia zawarto w dokumencie opublikowanym w 2018 roku przez amerykańską agencję FDA (FDA 2018).

„Złoty standard” oceny terapii onkologicznych stanowi ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*). Zarówno EMA jak i FDA wskazują, że parametr OS stanowi uniwersalny punkt końcowy umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Jednocześnie jednak jest to punkt końcowy, którego pełna (ostateczna) ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia w ramach oceny przedrejestracyjnej (tj. w badaniach III fazy). Między innymi w ocenie terapii przeciwnowotworowych stosowanych z założeniem wyleczenia, gdy nie doszło jeszcze do rozsiewu choroby, oczekiwane przeżycie chorych może być na tyle długotrwałe, że pełna ocena OS wymagałaby bardzo długiego okresu obserwacji (w ocenie terapii na wczesnego raka piersi: ponad 10-letniego), jak również bardzo wysokiej liczebności prób. Ponadto w populacji takiej jak chore na wczesnego raka piersi, w której po wystąpieniu przerzutów odległych stosowane są kolejne, niejednokrotnie liczne, kolejne linie leczenia choroby przerzutowej, wynik oceny OS może być zakłócany wpływem terapii kolejnych linii (FDA 2018).

W związku z powyższym efektywność kliniczna nowych terapii przeciwnowotworowych może być (i jest) wykazywana na podstawie pierwszorzędowych punktów końcowych innych niż OS (EMA 2017a, FDA 2018). W wytycznych EMA (EMA 2017a) jako akceptowalne w ocenie nowych leków onkologicznych wskazano, poza OS, takie punkty końcowe, jak odsetek wyleczeń (*cure rate*) i przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) lub przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. *disease-free survival*). Z uwagi na większą liczbę zdarzeń, następujących w krótszym okresie obserwacji, wyniki oceny wymienionych punktów końcowych są możliwe do szybszej oceny (niż OS), ponadto wyniki tej oceny nie podlegają zakłócającemu wpływowi kolejnych linii leczenia (FDA 2018).

Biorąc pod uwagę, że analizowany etap terapii, tj. leczenie adjuwantowe, jest rozpoczynane po radykalnym leczeniu chirurgicznym, w ocenie wnioskowanej interwencji kluczowe znaczenie będzie miała ocena parametrów związanych z przeżyciem wolnym od choroby (DFS). Z uwagi na zróżnicowane możliwości zdefiniowania wspomnianego wyniku (EMA 2017b, FDA 2018), ocena DFS powinna obejmować punkty końcowe wg zróżnicowanej definicji, np. DFS z uwzględnieniem (poza zgonem) zdarzeń stanowiących wznowę choroby inwazyjnej (iDFS, z ang. *invasive disease-free survival*), szerzej – także z uwzględnieniem wznowy w postaci raka *in situ* (DFS, z uwzględnieniem raka *in situ*), jak również wyłącznie wznowę w postaci rozsiewu choroby (DDFS, z ang. *distant disease-free survival*). W opublikowanych metaanalizach wykazano istotny związek pomiędzy DFS a przeżyciem całkowitym, w tym w populacji chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi poddanych terapii adjuwantowej anty-HER2 (Saad 2019). Według innych autorów punktem końcowym najsilniej korelującym z długością przeżycia całkowitego na poziomie badań klinicznych stanowi iDFS (Savina 2017). Ponadto należy mieć na uwadze, że – co podkreślono w wytycznych EMA - wydłużenie DFS samo w sobie, tj. bez względu na siłę związku z OS, stanowi korzyść dla pacjenta (EMA 2017a).

Wobec powyższego, biorąc pod uwagę względnie długie oczekiwane całkowite przeżycie w populacji docelowej oraz główny cel leczenia adjuwantowego, jakim jest zapobieganie nawrotom i rozwojowi choroby przerzutowej, jako główne punkty końcowe w protokole analizy klinicznej przyjęto ocenę przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS, z ang. *invasive-disease-free survival*) a także ocenę przeżycia wolnego od choroby (DFS, z ang. *disease-free survival*) według definicji alternatywnych względem iDFS (z uwzględnieniem zdarzeń choroby nieinwazyjnej, jak i z uwzględnieniem wyłącznie wznowy odległej, czy też wyłącznie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego). Dodatkowo w ocenie przeżycia wolnego od choroby można uwzględnić punkty końcowe zdefiniowane jako czas do określonego zdarzenia (np. czas do nawrotu odległego - TDR; z ang. *time to distant recurrence*). Należy również poszukiwać danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS), niemniej z uwagi na opisane wyżej aspekty oceny terapii we wczesnym raku piersi, ostateczna ocena tego punktu końcowego może nie być dostępna (nie jest konieczna do rejestracji i podlega dalszemu monitorowaniu w toku oceny porejestacyjnej; EMA 2017a, EMA 2017b).

Pozostałe istotne punkty końcowe, wymagane zarówno do oceny w toku rejestracji leku (EMA 2017a, FDA 2018), jak i w ocenie HTA (AOTMiT 2016), to jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*) i ocena bezpieczeństwa. W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia. W ocenie

należy uwzględnić również pogłębioną analizę specyficznych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaną terapią, tu: biegunki. Ponadto, wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EMA oraz FDA. W odniesieniu do oceny HRQoL należy mieć na uwadze, że oceniana interwencja stanowi terapię prowadzoną w ograniczonym czasie (12 miesięcy), której ostatecznym celem jest zwiększenie odsetka całkowitych wyleczeń (*curative setting*), w związku z czym ocena jakości życia powinna koncentrować się na analizie potencjalnych obszarów pogorszenia jakości życia w związku z działaniami niepożądanymi terapii (*EMA 2017c*) – w celu potwierdzenia, że ewentualne pogorszenie HRQoL w okresie leczenia jest ograniczone, przejściowe i odwracalne.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (*AOTMiT 2016*).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa neratynibu, stosowanego w przedłużonym leczeniu uzupełniającym chorych na inwazyjnego, HER2-dodatniego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy i zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2019).

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

Tabela 18. Schemat PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inwazyjny, HER2-dodatni rak piersi z obecnością receptorów hormonalnych ▪ upływ <1 roku od zakończenia leczenia uzupełniającego anty-HER2 ▪ wysokie ryzyko wznowy: zajęte węzły chłonne lub brak całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej po leczeniu przedoperacyjnym opartym na chemioterapii i terapii anty-HER2 ▪ stan sprawności 0-1 wg WHO 	dopuszczano badania kliniczne prowadzone w szerszej populacji chorych, pod warunkiem obecności wyników w docelowych podgrupach pacjentów
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	neratynib stosowany w przedłużonym leczeniu adjuwantowym zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego i standardowe postępowanie stosowane po zakończeniu leczenia adjuwantowego	inna terapia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	standardowe postępowanie stosowane po zakończeniu leczenia adjuwantowego +/- placebo	inna terapia stosowana po zakończeniu leczenia adjuwantowego
Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), przeżycie wolne od choroby (DFS), czas do nawrotu odległego (TDR), przeżycie wolne od choroby odległej (DDFS), częstość występowania przerzutów do OUN (CNSR), jakość życia, bezpieczeństwo	ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<p>badania pierwotne: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej (kliniczne i obserwacyjne, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub badania oparte na rejestrach) w formie pełnotekstowej, oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczających dodatkowych danych do badań pełnotekstowych spełniających pozostałe kryteria włączenia</p> <p>badania wtórne: przeglądy systematyczne, oceniające neratynib w docelowej populacji chorych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne, badania I fazy • abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż uwzględnione w analizie w formie pełnotekstowej <p>opracowania wtórne nie posiadające cech przeglądu systematycznego lub przeglądy systematyczne oceniające szersze zagadnienia kliniczne, bez wyróżnienia osobnej oceny neratynibu</p>

Ponadto przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa, w oparciu o rejestry podane w wytycznych HTA AOTMiT (*EudraVigilance* - EMA, *VigiAccess™* - WHO Uppsala Monitoring Center), informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne i inne komunikaty i analizy dotyczące oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu oraz profil bezpieczeństwa opisany w ChPL. W wyszukiwaniu nie będą stosowane ograniczenia czasowe.

9.2 Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Nerlynx należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia raka piersi, w przypadku wznowy choroby, ujawniają się w ciągu całego życia chorego. W przypadku stwierdzenia braku różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Nerlynx w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. W przypadku istotnego współpłacenia świadczeniobiorców za leczenie, w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej.

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

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania neratynibu we wskazaniu leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

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

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Nerlynx w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia neratynibem jako świadczenia gwarantowanego w przedłużonym leczeniu uzupełniającym raka piersi, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po objęciu refundacją leku Nerlynx w rozważanym wskazaniu.

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

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia HER2-dodatniego raka piersi po zakończeniu leczenia uzupełniającego anty-HER2, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

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

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

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określano w poszczególnych wytycznych według kryteriów przedstawionych w tabelach poniżej.

10.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Tabela 19. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.

Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją	A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce
II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)	B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce
III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych	C – wskazania określone indywidualnie
IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów	

10.1.2 St Gallen International Consensus Guideline

Nie stosowano kategoryzacji zaleceń w odniesieniu do poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji. Rekomendacje formułowano na podstawie wyników głosowania ekspertów włączonych do panelu eksperckiego podczas międzynarodowej konferencji w St Gallen.

10.1.3 European Society of Medical Oncology

Tabela 20. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych European Society of Medical Oncology.

Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez cech heterogeniczności	A – silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną - silna rekomendacja
II – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna badania) lub meta-analizy takich badań lub badań z heterogeniczności	B – silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią – ogólnie rekomendowane
	C – niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie

Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
nością	D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nierekomendowane
III – prospektywne badania kohortowe	
IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	E – silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nierekomendowana
V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów	

Tabela 21. Kryteria oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS v1.1. (ESMO 2017).

Stopień	Opis
A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 5% poprawa przeżycia po ≥ 3 latach obserwacji ▪ poprawa samego DFS (pierwszorzędowy punkt końcowy) (HR < 0,65) przy braku dojrzałych danych dotyczących przeżycia
B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 3\%$ ale $\leq 5\%$ poprawa po ≥ 3 latach obserwacji ▪ poprawa samego DFS (pierwszorzędowy punkt końcowy) (HR = 0,65 – 0,80) przy braku dojrzałych danych dotyczących przeżycia ▪ brak wyższości OS lub PFS z redukcją toksyczności leczenia lub poprawą w zakresie jakości życia (przy użyciu walidowanych skal) ▪ brak wyższości OS lub DFS z redukcją kosztów
C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 3% poprawa przeżycia po ≥ 3 latach obserwacji ▪ poprawa samego DFS (pierwszorzędowy punkt końcowy) (HR > 0,8) w badaniach bez dojrzałych danych dotyczących przeżycia ▪ poprawa samego pCR (pierwszorzędowy punkt końcowy) o względnie $\geq 30\%$ lub \geq całkowicie 15% w badaniach bez dojrzałych danych dotyczących przeżycia

10.1.4 National Comprehensive Cancer Network

Tabela 22. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych National Comprehensive Cancer Network.

Kategorie dowodów naukowych i konsensusu	Kategorie preferencji
1 - Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe	Interwencja preferowana - Interwencje wskazane na podstawie wyższej skuteczności, bezpieczeństwa i na podstawie dowodów naukowych; oraz – jeżeli jest to zasadne – na podstawie dostępności finansowej
2A - Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe	
2B - Konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe	Inna rekomendowana interwencja - Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub gorzej udokumentowane (dane niedojrzałe) albo przy porównywalnej skuteczności istotnie mniej dostępne finansowo
3 - Bez względu na jakość dostępnych dowodów naukowych,	Interwencja przydatna w szczególnych przypadkach - Inne

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Kategorie dowodów naukowych i konsensusu	Kategorie preferencji
eksperti NCCN są zasadniczo niezgodni co do tego, czy zastosowanie interwencji jest właściwe	interwencje, które mogą być zastosowane w wyselekcjonowanych populacjach pacjentów (określonych w rekomendacji)
	Zastosowanie wszystkich interwencji rekomendowanych zgodnie z w/w kategoriami preferencji jest uważane za właściwe

10.1.5 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie

Tabela 23. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie.

Klasyfikacja siły zaleceń	
Siła rekomendacji AGO (AGO Grades of Recommendation)	
++	Interwencja jest wysoce skuteczna, może być rekomendowana bez ograniczeń i powinna być stosowana
+	Interwencja ma ograniczoną skuteczność, ale może być stosowana
+/-	Interwencja o niewykazanej skuteczności, może być stosowana jedynie w indywidualnych przypadkach. Zgodnie z aktualną wiedzą rekomendacja nie może być sformułowana.
-	Interwencja może nieść za sobą szkody dla pacjenta i nie powinna być stosowana
-/-	Interwencja na pewno powoduje szkody u pacjentów i powinno się jej unikać
Klasyfikacja jakości dowodów naukowych (LoE - Oxford Levels of Evidence)	
1a	przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań RCT
1b	indywidualne badania RCT (z wąskimi przedziałami ufności)
1c	wszystkie albo żadne
2a	przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kohortowych
2b	indywidualne badania kohortowe (włącznie z badaniami RCT niskiej jakości np. z obserwacją < 80% uczestników)
2c	badania wyników leczenia (z ang. „outcome” research), badania ekologiczne
3a	przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych
3b	indywidualne badanie kliniczno-kontrolne
4	serie przypadków (z niską jakością oraz badania kliniczno-kontrolne)
5	opinie ekspertów bez jednoznacznej oceny krytycznej lub w oparciu o fizjologię, tzw. „bench research” oraz <i>first principles</i>
Stopnie rekomendacji (GR - Oxford Grades of Recommendation)	
A	zawiera badania 1 stopnia
B	zawiera badania 2 lub 3 stopnia lub ekstrapolacje z badań 1 stopnia
C	zawiera badania 4 stopnia lub ekstrapolacje z badań 2 lub 3 stopnia
D	zawiera dowody 5 stopnia lub znacznie niespójne lub nieprzekonujące badania każdego stopnia

10.1.6 Spanish Breast Cancer Research Group, Spanish Collaborative Group for the study, treatment and other experimental strategies in solid tumors

Tabela 24. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych Spanish Breast Cancer Research Group, Spanish Collaborative Group for the study, treatment and other experimental strategies in solid tumors.

Kategorie rekomendacji (GR, z ang. <i>Strength of recommendations [grade]</i>)	Jakość dowodów naukowych (LC, z ang. <i>Levels of certainty regarding net benefit</i>)
<p>A – interwencja jest rekomendowana. Istnieje duża pewność, że korzyść netto jest znacząca.</p> <p>B - interwencja jest rekomendowana. Istnieje duża pewność, że korzyść netto jest umiarkowana lub umiarkowana pewność, że korzyść netto jest umiarkowana do znaczącej.</p> <p>C – interwencja jest rekomendowana wybranym grupom chorych za podstawie zindywidualizowanej oceny przez lekarza oraz preferencji chorych. Istnieje przynajmniej umiarkowana pewność, że korzyść netto jest mała.</p> <p>D – interwencja nie jest rekomendowana. Istnieje umiarkowana lub wysoka pewność, że brak jest korzyści netto lub stosunek korzyści do ryzyka nie może być ustalony.</p> <p>I – dostępne dowody naukowe są niewystarczające by ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Dowody naukowe są skąpe, niskiej jakości lub sprzeczne.</p>	<p>wysokie – dostępne dowody naukowe o generalnie spójnych wynikach pochodzące z poprawnie zaprojektowanych i przeprowadzonych badań klinicznych reprezentatywnych dla ocenianej populacji. W badaniach oceniano wpływ prewencyjny zastosowanej interwencji na wyniki zdrowotne. Prawdopodobieństwo, że wyniki kolejnych prób zmienia wnioski jest niskie.</p> <p>umiarkowane – dostępne dowody naukowe są wystarczające aby ocenić wpływ prewencyjny zastosowanej interwencji na wyniki zdrowotne, jednak pewność wnioskowania jest zaburzona przez czynniki tj.: liczba badań, wielkość prób lub jakość poszczególnych badań; niespójność wyników poszczególnych prób, ograniczoną możliwość generalizowania otrzymanych wyników na rutynową praktykę kliniczną, brak spójności w łańcuchu dowodów naukowych. W przypadku pojawienia się kolejnych dowodów naukowych możliwa jest zmiana siły lub kierunku obserwowanego efektu, co może prowadzić do zmiany rekomendacji.</p> <p>niskie - dostępne dowody naukowe są niewystarczające aby ocenić wpływ prewencyjny zastosowanej interwencji na wyniki zdrowotne z uwagi na: ograniczoną liczbę badań lub wielkość prób, znaczące niedopatrzenia w projekcie badań lub metodologii, niespójność wyników poszczególnych prób, luki w łańcuchu dowodów naukowych, brak możliwości generalizowania otrzymanych wyników na rutynową praktykę kliniczną, brak informacji o wynikach istotnych klinicznie. W przypadku pojawienia się kolejnych dowodów naukowych możliwa będzie ocena wpływu interwencji na efekty zdrowotne.</p>

10.1.7 American Society of Clinical Oncology

Tabela 25. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych American Society of Clinical Oncology.

Klasyfikacja siły zaleceń	
Typy rekomendacji (z ang. <i>Types of Recommendations</i>)	
Oparta na dowodach naukowych	Wystarczające dowody pochodzące z opublikowanych badań do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej
Formalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane jako niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Wobec powyższego, panel ekspertów przeprowadził proces formalnego konsensusu dotyczącego tej rekomendacji, która jest uważana za aktualnie najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej. Członkowie panelu mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji (silna, umiarkowana, słaba). Wyniki

Klasyfikacja siły zaleceń	
	formalnego konsensusu są podsumowane w rekomendacjach i przedstawione w danych zawartych w suplemencie.
Nieformalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane za niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Rekomendacja jest uważana za najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej w oparciu o nieformalny konsensus panelu ekspertów. Członkowie panelu zgadzają się, że formalny konsensus nie jest wymagany z przyczyn przedstawionych w przeglądzie systematycznym i dyskusji. Autorzy mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji.
Brak rekomendacji	Brak wystarczających dowodów lub zgody na zawarcie rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej w danym momencie. Panel ekspertów uznał dostępne dowody za niewystarczające i stwierdzono, że jest to mało prawdopodobne, aby formalny konsensus osiągnął poziom porozumienia wymagany do wydania zalecenia.
Siła rekomendacji (z ang. <i>Strength of Recommendations</i>)	
Silna	Istnieje duże przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na: <ul style="list-style-type: none"> • silnych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają szkodę) • spójnych wynikach bez lub z małymi wyjątkami • niewielkich lub żadnych podejrzaniach niskiej jakości badań • zgodności wśród ekspertów panelu Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.
Umiarkowana	Istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenia odzwierciedlają najlepszą praktykę. Rekomendacje oparte na: <ul style="list-style-type: none"> • ograniczonych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają ryzyko) • spójne wyniki bez lub z małymi wyjątkami • małe lub brak podejrzeń o słabej jakości badań • zgodność wśród ekspertów panelu Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.
Słaba	Istnieje niewielkie przekonanie, że zalecenie stanowi najlepszą praktykę. Rekomendacja w oparciu o: <ul style="list-style-type: none"> • ograniczone dowody wskazujące na rzeczywisty zysk netto (np. korzyści przewyższają ryzyko) • spójne wyniki z istotnymi wyjątkami • podejrzenie słabej jakości badań • zgodność wśród ekspertów panelu Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.
Jakość dowodów naukowych (z ang. <i>Rating Strength of Evidence</i>)	
Wysoka	Silne przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu (tj. równowagę korzyści vs szkody) i że dalsze badania nie zmienią ani wielkości, ani kierunku tego efektu.
Umiarkowana	Umiarkowane przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu, jednak mogą zmienić jego wielkość.
Niska	Niewielka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i kierunek tego efektu.
Dowody są niewystarczające, aby dostrzec prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą Niewystarczająca dostarczyć więcej informacji w tym temacie. Wykorzystanie opinii eksperckiej z konsensusu jest uzasadnione w celu uzyskania wyników związanych w temacie.	

10.2 Leki refundowane w Polsce w przedłużonym leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi

Tabela 26. Leki refundowane w Polsce w przedłużonym leczeniu adjuwantowym raka piersi - hormonoterapia (MZ 23/10/2019).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Anastrozolum	Anastrozol Bluefish, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	40,28	42,29	51,11	51,11	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny do limitu	0,00
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	41,04	43,09	51,91	51,70	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny do limitu	0,21
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzy-	46,98	49,33	58,15	51,70	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie	-	bezpłatny do limitu	6,45

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			mów - doustne inhibitory aromatazy					hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii			
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	37,80	39,69	48,51	48,51	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny do limitu	0,00
Anastrozolum	Apo-Nastrol, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	48,44	50,86	59,68	51,70	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny do limitu	7,98

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Anastrozolum	Arimidex, tabl. powł., 1 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	70,33	73,85	82,67	51,70	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny do limitu	30,97
Anastrozolum	Atrozol, tabl. powł., 1 mg	28 szt. (1 poj.po 28 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	47,52	49,90	58,72	51,70	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny do limitu	7,02
Anastrozolum	Egistrozol, tabl. powł., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	51,62	54,20	63,03	51,70	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w	-	bezpłatny do limitu	11,33

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Letrozolum	Aromek, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	51,62	54,20	63,34	55,39	I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny do limitu	0,00
Letrozolum	Clarzole, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	49,14	51,60	60,73	55,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny do limitu	7,04
Letrozolum	Etruzil, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne	52,49	55,11	64,24	55,39	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie	-	bezpłatny do limitu	7,95

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			inhibitory aromatazy					hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii			
Letrozolum	Lametta, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	43,20	45,36	54,49	54,49	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny do limitu	5,34
Letrozolum	Letrozole Apotex, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	50,22	52,73	61,86	55,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny do limitu	8,85

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Letrozolum	Letrozole Bluefish, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	47,41	49,78	58,91	55,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny do limitu	0,00
Letrozolum	Lortanda, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	51,62	54,20	63,34	55,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny do limitu	6,47
Letrozolum	Symletrol, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	49,14	51,60	60,73	55,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny do limitu	3,52
Tamoxifenum	Nolvadex D,	30 szt.	130.0, Leki prze-	14,58	15,31	18,88	13,94	Nowotwory	-	bezpłatny do	4,94

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	tabl. powł., 20 mg		ciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny - tamoksyfen					złośliwe		limitu	
Tamoxifenum	Tamoxifen Sandoz, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny - tamoksyfen	9,83	10,32	13,89	13,89	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny do limitu	0,00
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny - tamoksyfen	9,88	10,37	13,94	13,94	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny do limitu	0,00
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 szt.	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	151,20	158,76	175,20	175,20	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	3,20
Goserelinum	Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 amp.-strzyk.	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu	155,95	163,75	180,19	175,20	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń prefe-	ryczałt	8,19

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			uwalniającego gonadotropinę					trzonu; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty; <2>Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli	rencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu		
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	1 amp.-strz.	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	232,20	243,81	260,25	175,20	<2>Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciw-	ryczałt	88,25

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
								ty;	wskazań do stosowania cyproteronu		

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

10.3 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 27. Aktualnie obowiązujący program lekowy „LECZENIE RAKA PIERSI (ICD-10 C 50)” (załącznik B.9.; MZ 23/10/2019).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi; 2) nadekspresja HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH); 3) stopień zaawansowania: <ol style="list-style-type: none"> a) nowotwór pierwotnie klinicznie operacyjny: <ul style="list-style-type: none"> – wyjściowo średnica guza powyżej 10 mm lub cecha cN1, jeżeli chore otrzymują systemowe leczenie przedoperacyjne (w tym zawierające trastuzumab), 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>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji. 2) W programie lekowym trastuzumab podaje się: <ol style="list-style-type: none"> a) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami, b) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem, c) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny, d) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem paklitakselu w monoterapii, e) w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej. <p>Całość zaplanowanego leczenia cytostatykami powinna być podana przed operacją, a leczenie uzupełniające</p>	<p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem</p> <p>1.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) dostępny wynik badania immunohistochemicznego lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, stopień ekspresji receptorów ER i PGR), b) morfologia krwi z rozmazem, c) poziom kreatyniny, d) poziom ALAT, e) poziom AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) USG jamy brzusznej, h) RTG klatki piersiowej, i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej), j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed lecze-

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>b) nowotwór w stadium zaawansowania III, jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego</p> <p>albo</p> <p>c) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem;</p> <p>4) leczenie chirurgiczne lub jego zamiar o założeniu radykalnym polegające na:</p> <p>a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii</p> <p>lub</p> <p>b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające).</p> <p>Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowa-</p>	<p>powinno być prowadzone wyłącznie trastuzumabem (w skojarzeniu z radioterapią lub hormonoterapią – jeżeli są wskazania do ich stosowania).</p> <p>Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznowić jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym.</p> <p>3) Rozpoczęcie leczenia jest możliwe podczas stosowania chemioterapii, radioterapii lub hormonoterapii.</p> <p>4) Nie należy stosować trastuzumabu jednocześnie z antracyklinami.</p> <p>5) Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa:</p> <p>a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań (w tym w schemacie określonym w pkt 2 lit. d)</p> <p>albo</p> <p>b) do czasu wystąpienia progresji choroby</p> <p>albo</p> <p>c) do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>6) W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie leczenia uzupełniającego trastu-</p>	<p>niem,</p> <p>k) EKG,</p> <p>l) badanie ECHO;</p> <p>m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego,</p> <p>n) test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę).</p> <p>1.2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Badania wykonywane nie rzadziej niż:</p> <p>a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii</p> <p>b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii:</p> <p>– morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksellem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu),</p> <p>– poziom kreatyniny,</p> <p>– poziom ALAT,</p> <p>– poziom AspAT,</p> <p>– stężenie bilirubiny,</p> <p>2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni:</p> <p>a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny od-</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>nia 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 przedmempauzalnym.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <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 klasyfi-</p>	<p>zumabem po przerwie trwającej dłużej niż 60 dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy spowodowane zostały wystąpieniem działań niepożądanych lub progresją choroby.</p> <p>2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie odpowiednio z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji pertuzumabu i aktualną ChPL na dzień wydania decyzji trastuzumabu</p> <p>2) Pertuzumab i trastuzumab można podawać w dowolnej kolejności.</p> <p>3) Całość zaplanowanego leczenia cytotatykami powinna być podana przed operacją, a leczenie uzupełniające prowadzone jest trastuzumabem zgodnie z wytycznymi pkt. 1 programu: „Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem”</p> <p>4) Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w</p>	<p>powiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem). Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>3) Badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki):</p> <p>a) EKG,</p> <p>b) ECHO.</p> <p>2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <p>a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2), stopień ekspresji receptorów ER i PGR,</p> <p>b) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>c) poziom kreatyniny,</p> <p>d) poziom AlAT,</p> <p>e) poziom AspAT,</p> <p>f) stężenie bilirubiny,</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>kacji 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 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.</p>	<p>leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>to</p> <p>a) od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>albo</p> <p>b) do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym uniemożliwiających w opinii lekarza prowadzącego kontynuowanie terapii.</p> <p>Po zabiegu operacyjnym stosuje się leczenie uzupełniające trastuzumabem. Łącznie leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe i całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań trastuzumabu.</p> <p>5) Nie stosuje się pertuzumabu i trastuzumabu łącznie z antracyklinami.</p> <p>6) W przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu.</p>	<p>g) USG lub TK jamy brzusznej – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian,</p> <p>h) RTG lub TK klatki piersiowej – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian,</p> <p>i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej),</p> <p>j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem,</p> <p>k) EKG,</p> <p>l) badanie ECHO</p> <p>m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie i ze wskazań klinicznych</p> <p>n) test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę).</p> <p>2.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>a) Badania wykonywane nie rzadziej niż raz na 3 tygodnie :</p> <p>– morfologia krwi z rozmazem,</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi;</p> <p>2) nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);</p> <p>3) wyjściowy (pierwotny) stopień zaawansowania: a) nowotwór w stadium III wyjściowego zaawansowania jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego (w tym rak zapalny)</p> <p>lub</p> <p>b) nowotwór pierwotnie operacyjny z guzem > 2 cm i zajętych węzłami chłonnymi lub ujemnym stanem receptorów ER i PgR</p> <p>4) zamiar leczenia chirurgicznego o założeniu radykalnym polegającym na:</p> <p>a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych albo biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii</p>	<p>3. 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 na dzień wydania decyzji.</p> <p>2) W programie lekowym trastuzumab podaje się:</p> <p>a) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy lub</p> <p>b) w monoterapii.</p> <p>3) Leczenie trastuzumabem trwa do czasu:</p> <p>a) wystąpienia progresji choroby lub</p> <p>b) wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>4. Leczenie uogólnionego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>Dawkowanie lapatynibu i kapecytabiny zgodnie z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji.</p> <p>5. 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 podawa-</p>	<p>– poziom kreatyniny,</p> <p>– poziom ALAT,</p> <p>– poziom AspAT,</p> <p>– stężenie bilirubiny,</p> <p>b) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni:</p> <p>– USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem). Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>– EKG,</p> <p>c) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące:</p> <p>– ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca),</p> <p>3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem lub lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>3.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <p>a) dostępny wynik badania immunohistochemicznego lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, stopień ekspresji receptorów</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>lub</p> <p>b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające).</p> <p>5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;</p> <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>nia, leków w programie zgodnie z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji pertuzumabu.</p> <p>6. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklidem lub rybocyklidem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklidem w skojarzeniu z fulwestranem</p> <p>Dawkowanie palbocyklidu i rybocyklidu w programie oraz modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji.</p>	<p>ER i PGR),</p> <p>b) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>c) poziom kreatyniny,</p> <p>d) poziom AlAT,</p> <p>e) poziom AspAT,</p> <p>f) stężenie bilirubiny,</p> <p>g) USG jamy brzusznej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),</p> <p>h) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),</p> <p>i) scyntygrafia kośćca lub inne badanie obrazowe (w zależności od oceny klinicznej),</p> <p>j) EKG,</p> <p>k) badanie ECHO,</p> <p>l) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego,</p> <p>m) test ciążowy (u kobiet w wieku przedmenopauzalnym).</p> <p>3.2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Badania wykonywane nie rzadziej niż:</p> <p>a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią kwalifikowani są również pacjenci, których leczenie było finansowane w ramach innego niż środki publiczne sposób finansowania terapii, pod warunkiem że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p> <p>2.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <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, 		<ol style="list-style-type: none"> b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy: <ol style="list-style-type: none"> – morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem cytostatyku), – poziom kreatyniny, – poziom ALAT, – poziom AspAT, – stężenie bilirubiny, 2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> a) USG jamy brzusznej lub badanie tomografii komputerowej w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian) b) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), c) scyntygrafia kośćca lub inne badanie obrazowe (w zależności od oceny klinicznej), <p>Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>d) innych sytuacji klinicznych (np. wieloletniej lub niekontrolowanej cukrzycy);</p> <p>6) frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO lub MUGA;</p> <p>7) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi;</p> <p>8) okres ciąży i karmienia piersią;</p> <p>9) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze;</p> <p>10) przeciwwskazania do stosowania pertuzumabu wynikające z nadwrażliwości na pertuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze</p> <p>11) stan sprawności 2-4 wg WHO;</p> <p>12) współistnienie innych aktywnych nowotworów złośliwych (w tym raka drugiej piersi) z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawonokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji.</p> <p>2.3. Kryteria zakończenia udziału w programie:</p> <p>1) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥ 3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem cytostatykiem);</p>		<p>3) Badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki):</p> <p>a) EKG,</p> <p>b) ECHO.</p> <p>4. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem</p> <p>4.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:</p> <p>a) badanie immunohistochemiczne i/lub metodą hybrydyzacji in situ receptorowego białka HER2 lub amplifikacji genu HER2);</p> <p>b) morfologia krwi a rozmazem;</p> <p>c) oznaczenie stężenia kreatyniny;</p> <p>d) oznaczenie aktywności ALAT;</p> <p>e) oznaczenie aktywności AspAT;</p> <p>f) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>g) oznaczenie stężenia fosfatazy zasadowej;</p> <p>h) oznaczenie stężenia sodu;</p> <p>i) oznaczenie stężenia potasu;</p> <p>j) oznaczenie stężenia wapnia;</p> <p>k) RTG lub KT klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian;</p> <p>l) USG lub KT jamy brzusznej (wykonane w ciągu</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia; 3) okres ciąży i karmienia piersią.</p> <p>3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>3.1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) histologiczne rozpoznanie raka piersi</p> <p>a) z przerzutami (IV stopień zaawansowania) – dotyczy trastuzumabu i lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>albo</p> <p>b) miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania – dotyczy wyłącznie trastuzumabu;</p> <p>2) udokumentowana nadekspresja HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu ISH);</p> <p>3) wcześniejsze leczenie:</p> <p>a) udokumentowane niepowodzenie leczenia z wykorzystaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> – chemioterapii z użyciem antracyklin lub w przypadku udokumentowanych przeciwwska- 		<p>ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian;</p> <p>m) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej);</p> <p>n) EKG i ECHO serca, konsultacja kardiologiczna;</p> <p>o) próba ciążowa (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę);</p> <p>p) KT lub MRI mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne).</p> <p>4.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>a) Przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące w czasie wyłączonego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – morfologia krwi a rozmazem; – oznaczenie stężenia kreatyniny; – oznaczanie aktywności ALAT; – oznaczenie aktywności AspAT; – oznaczenie stężenia bilirubiny. – oznaczenie stężenia sodu; – oznaczenie stężenia potasu; – oznaczenie stężenia wapnia. <p>b) Co 3 miesiące:</p> <ul style="list-style-type: none"> – EKG i ECHO;

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>zań 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</p> <p>albo</p> <p>b) brak wcześniejszej chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi – wyłącznie dla trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy,</p> <p>albo</p> <p>c) udokumentowana progresja po leczeniu trastuzumabem – dla lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną;</p> <p>4) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;</p> <p>5) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek;</p> <p>6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (u chorych bez przerzutów do wątroby wzrost aktywności transaminaz nie może przekraczać 3-krotności górnej granicy normy);</p> <p>7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;</p>		<p>c) Konsultacja kardiologiczna w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p>d) Co 3 miesiące lub w przypadku wskazań klinicznych (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej):</p> <ul style="list-style-type: none"> – USG lub KT jamy brzusznej, – RTG lub KT klatki piersiowej. <p>e) Nie nadziei niż co 6 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> – scyntygrafia kośćca (w odniesieniu do chorych z przerzutami do kości). <p>5. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestranem</p> <p>5.1. Wykaz badań przy kwalifikacji</p> <p>5.1.1.W leczeniu palbocyklibem</p> <ul style="list-style-type: none"> a) ocena ekspresji receptora estrogenowego (badanie immunohistochemiczne) oraz ocena stanu receptora HER2 (badanie immunohistochemiczne lub metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); b) morfologia krwi z rozmazem; c) stężenie kreatyniny oraz wskaźnika GFR; d) stężenie bilirubiny; e) aktywność AlAT;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>8) nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z zaawansowanym nowotworem;</p> <p>9) stan sprawności 0-2 wg WHO;</p> <p>10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Nieuzasadnione jest włączenie do leczenia trastuzumabem jako jedynym lekiem anty-HER2, w ramach leczenia przerzutowego raka piersi świadczeniobiorców, u których zastosowano ten lek w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym raka piersi.</p> <p>3.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) niewydolność krążenia, niewydolność wieńcowa, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 2) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi; 3) okres ciąży i karmienia piersią; 4) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze; 5) stan sprawności 3-4 wg WHO; 6) współistnienie innych aktywnych nowotworów z 		<ol style="list-style-type: none"> f) aktywność AspAT; g) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym; h) USG lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny jamy brzusznej (w zależności od możliwości oceny zmian); i) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny zmian); j) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od oceny klinicznej). k) test ciążowy u chorych przed i okołomenopauzalnych <p>5.1.2. W leczeniu rybocyklibem</p> <ol style="list-style-type: none"> a) badanie immunohistochemiczne i/lub metodą hybrydyzacji in situ receptorowego białka HER2 oraz obecności receptorów ER/PR; b) morfologia krwi z rozmazem; c) oznaczenie stężenia kreatyniny; d) oznaczenie aktywności ALAT; e) oznaczenie aktywności AspAT; f) oznaczenie stężenia bilirubiny; g) oznaczenie stężenia estradiolu u kobiet w wieku

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>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;</p> <p>7) wcześniejsze stosowanie trastuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym – nie dotyczy leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną.</p> <p>4. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z:</p> <p>1) uogólnionym lub</p> <p>2) miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania.</p> <p>4.2. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) potwierdzony histologicznie:</p> <p>a) rak piersi uogólniony lub</p> <p>b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe</p>		<p><55 lat</p> <p>h) RTG lub KT lub MR klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian;</p> <p>i) USG lub KT lub MR jamy brzusznej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian;</p> <p>j) scyntygrafia kośćca w zależności od oceny sytuacji klinicznej;</p> <p>k) EKG z oceną odstępu QT;</p> <p>l) KT lub MR mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne).</p> <p>5.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>5.2.1 Monitorowanie leczenia palbocyklibem</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem na początku każdego cyklu oraz po 2 tygodniach stosowania palbocyklibu w cyklach 1 i 2.;</p> <p>b) Badania do wykonania co trzy cykle leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – stężenie kreatyniny oraz wskaźnika GFR; – stężenie bilirubiny; – aktywność AlAT; – aktywność AspAT;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>do zastosowania;</p> <p>2) nadekspresja receptorowego białka HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ);</p> <p>3) obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej lub ocenialnej;</p> <p>4) stan sprawności 0-1 według WHO;</p> <p>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%;</p> <p>6) brak przeciwwskazań (w tym dotyczących wyników badań laboratoryjnych) do zastosowania docetakselu</p> <p>4.3. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <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 docetak-</p>		<ul style="list-style-type: none"> – stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym; – USG u chorych wyjściowo bez przerzutów w jamie brzusznej lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny jamy brzusznej u chorych wyjściowo z przerzutami w jamie brzusznej (w zależności od możliwości oceny zmian); – RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny zmian); – scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie). <p>5.2.2 Monitorowanie leczenia rybocyklibem</p> <p>a) Badania wykonywane co dwa tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia oraz na początku każdego z 4 kolejnych cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – morfologia krwi z rozmazem; – poziom stężenia kreatyniny; – poziom aktywności ALAT;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>selu, 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> <p>4.4. Kryteria uniemożliwiające udział w programie:</p> <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 		<ul style="list-style-type: none"> – poziom aktywności AspAT; – stężenie bilirubiny – stężenie elektrolitów <p>b) EKG należy wykonywać w ok. 14. dniu pierwszego cyklu i na początku drugiego cyklu a następnie wykonywać je w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p>c) Badania wykonywane nie rzadziej, niż co 3 miesiące;</p> <ul style="list-style-type: none"> – RTG lub KT lub MR klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian); – USG lub KT lub MR jamy brzusznej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian); – lub inne badanie obrazowe w zależności od oceny sytuacji klinicznej; <p>Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>6. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia. 2) Uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych do-

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>do nawrotu raka piersi jest krótszy niż 12 miesięcy;</p> <p>8) obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym potwierdzonych wynikami badania obrazowego wykonanego w sytuacji wystąpienia klinicznych wskazań;</p> <p>9) inne poważne współistniejące choroby uniemożliwiające przeprowadzenie leczenia.</p> <p>5. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestranem</p> <p>5.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>5.1.1. Kryteria kwalifikacji leczeniem palbocyklibem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wiek powyżej 18 roku życia; 2) Rozpoznanie zaawansowanego raka piersi potwierdzone histologicznie (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub obecność przerzutów odległych) 3) Udokumentowana ekspresja receptora estrogenowego oraz brak nadekspresji receptora HER2 (wynik /0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 4) Obecność zmian chorobowych możliwych do oceny wg kryteriów RECIST 1.1; 5) W przypadku skojarzenia palbocyklibu z inhibito- 		<p>stępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia.</p> <p>Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>rami aromatazy brak wcześniejszego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi (wg. definicji powyżej) w tym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia lub systemowego leczenia przeciwnowotworowego z powodu choroby zaawansowanej.</p> <p>6) W przypadku skojarzenia palbocyklibu z fulwestrantem progresja raka piersi</p> <p>a) w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej</p> <p>lub</p> <p>b) w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu</p> <p>Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie 1 linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi;</p> <p>7) Stan:</p> <p>a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):</p> <ul style="list-style-type: none"> – stan po obustronnym usunięciu jajników – brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn) – brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia es- 		

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

tradiolu, FSH i LH (u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią konieczna jest ocena stężeń estradiolu, FSH i LH nie rzadziej niż co 3 m-ce w trakcie trwania programu)

b) przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego. W takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

8) Stan sprawności 0-2 wg WHO;

9) Prawidłowe wskaźniki czynności szpiku;

- granulocyty $>1,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9 /\text{L}$);
- płytki krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9 /\text{L}$);
- hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dL}$ (90 g/L);

10) Brak znaczącego upośledzenia czynności nerek i wątroby:

- kreatynina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub $\text{GFR} \geq 30 \text{ mL/min}$;
- bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ($\leq 3,0 \times \text{GGN}$ w przypadku potwierdzonego zespołu Gilberta);
- AST i ALT $\leq 3 \times \text{GGN}$ ($\leq 5,0 \times \text{GGN}$ w przypadku przerzutów do wątroby);

Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

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

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni palbocyklibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

5.1.2. Kryteria kwalifikacji leczeniem rybocyklibem

- 1) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.
 - a) rak piersi uogólniony
- lub
- b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania;
- 2) kobiety po menopauzie (wiek ≥ 55 lat i co najmniej rok od ostatniej miesiączki lub wiek < 55 lat i stężenie estradiolu < 20 pg/ml lub stan po obustronnym usunięciu jajników);
- 3) udokumentowana obecność receptorów estroge-

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

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

- nowych (ER+) i/lub progesteronowych (PR+);
- 4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik /-/ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
- 5) brak wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi;
- 6) stan sprawności 0-1 wg WHO;

Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni rybocyklibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

5.2. Kryteria uniemożliwiające udział w programie:

5.2.1. Kryteria uniemożliwiające udział w leczeniu palbocyklibem:

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ol style="list-style-type: none"> 1) Obecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia lub nasilonych dolegliwości, które nie mogą być kontrolowane innymi metodami (np. paliatywną radioterapią) i z ponad 50% zajęciem wątroby; 2) Obecność objawowych przerzutów do centralnego układu nerwowego (w tym opon mózgowo-rdzeniowych) (dopuszczalne jest włączanie chorych po leczeniu miejscowym przerzutów do mózgu - leczenie chirurgiczne, radioterapia), bez klinicznych cech progresji i niewymagających leczenia przeciwobrzękowego (dopuszczalne jest stosowanie stabilnych dawek leków przeciwpadaczkowych – o ile nie znajdują się one na liście leków, których nie należy stosować łącznie z palbocyklidem) 3) Wznowa/progresja w trakcie przedoperacyjnego lub uzupełniającego leczenia hormonalnego z użyciem inhibitora aromatazy lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia w przypadku skojarzenia palbocyklidu z inhibitorami aromatazy; 4) Wcześniejsze leczenie inhibitorem CDK4/6 (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni palbocyklidem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowe- 		

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

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

go)

- 5) Wcześniejsze leczenie fulwestranem w przypadku skojarzenia palbocyklibu z fulwestranem;
- 6) Konieczność stosowania leków wymienionych w ChPL, których nie należy stosować łącznie z palbocyklibem
- 7) Współwystępowanie innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;
- 8) Nadwrażliwość na zastosowany inhibitor aromatazy, fulwestrant, palbocyklib lub jakikolwiek inny składnik leków.

5.2.2. Kryteria uniemożliwiające udział w leczeniu rybocyklibem

- 1) przeciwwskazania do stosowania rybocyklibu wynikające z nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze zawarte w leku;
- 2) obecność przerzutów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego za wyjątkiem pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria:
 - a) od zakończenia leczenia miejscowego (radioterapia lub chirurgia) minęło więcej niż 4 tygodnie

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

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

oraz

- b) stabilizacja przerzutów do OUN (rozumiana, jako stabilny klinicznie stan na dobowej dawce maksymalnie 10 mg prednizonu lub równoważnego glikokortykosteroidu przez co najmniej 2 tygodnie);
- 3) dysfunkcja mięśnia sercowego (NYHA 3 i 4) lub ciężka choroba serca, która w ocenie lekarza uniemożliwia włączenie leczenia;
- 4) choroba przewodu pokarmowego upośledzająca wchłanianie leków;
- 5) stan sprawności 2-4 wg WHO;
- 6) ciąża i karmienie piersią;
- 7) obecność zapalnego raka piersi;
- 8) wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem inhibitorów CDK4/6 (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni rybocyklibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego)
- 9) przebyte leczenie (neo)adjuwantowe z wykorzystaniem niesteroidowych inhibitorów aromatazy, jeżeli okres od zakończenia terapii do nawrotu raka piersi był krótszy niż 12 miesięcy.

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

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

5.3. Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie skojarzone palbocyklibem lub rybocyklibem z inhibitorem aromatazy lub palbocyklibem z fulwestranem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym w ocenie lekarza, które nie ustępują po zastosowaniu przerwy w leczeniu oraz redukcji dawki leku.

6. Wyłączenie z programu

6.1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem:

- a) progresja choroby nowotworowej,
- b) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 wg WHO,
- c) istotna klinicznie i utrzymująca się toksyczność stopnia przynajmniej 3 wg WHO,
- d) pojawienie się objawów nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie, lub substancje pomocnicze;

6.2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>i chemioterapią</p> <ul style="list-style-type: none"> a) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥ 3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem cytostatykiem); b) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia; c) ciąża. <p>6.3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) progresja choroby, b) utrzymujące pogorszenie się stanu sprawności do stopnia 3-4 wg WHO, c) istotna klinicznie i utrzymująca się toksyczność stopnia przynajmniej 3 wg WHO, zwłaszcza wystąpienie objawów zahamowania czynności szpiku lub objawów niewydolności krążenia, d) pojawienie się objawów nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze; <p>6.4. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥ 3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem docetakselem); b) utrzymujące pogorszenie się stanu sprawności do stopnia 3-4 wg WHO, c) progresja choroby w trakcie stosowania lecze- 		

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

nia;

d) ciąża.

6.5. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklidem lub rybocyklidem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklidem w skojarzeniu z fulwestrantem

- a) Udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku wg. kryteriów RECIST 1.1;
- b) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na leki podawane w programie lub innych działań niepożądanych, które w ocenie lekarza uniemożliwiają kontynuację leczenia;
- c) Rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

10.5 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (<i>ICD-10 2016</i>)	12
Tabela 2. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów piersi (<i>ICD-11 2018</i>)	13
Tabela 3. Klasyfikacja ICD-11 dotycząca umiejscowienia guza (<i>ICD-11 2018</i>)	13
Tabela 4. Kategorie końcowych wniosków wg systemu BIRADS (<i>Jassem 2018</i>)	17
Tabela 5. Uproszczona klasyfikacja WHO nowotworów piersi (<i>Jassem 2018</i>)	18
Tabela 6. Ocena stopnia histologicznej złośliwości (<i>Jassem 2018</i>)	19
Tabela 7. Skala oceny HER2 i interpretacja wg ASCO/CAP (<i>Jassem 2018</i>)	20
Tabela 8. Ocena stanu receptora HER2 metodami hybrydyzacji <i>in situ</i> (<i>Jassem 2018</i>)	20
Tabela 9. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (rewizja 8. TNM z 2017 r.) (<i>Krzemieniecki 2019</i>)	21
Tabela 10. Liczba osób objętych programem lekowym „Leczenie raka piersi”	24
Tabela 11. Zestawienie wszystkich rodzajów kosztów gospodarczych dla społeczeństwa spowodowanych rakiem piersi (ICD-10: C50) w Polsce, w latach 2010-2014 [mln zł] (<i>Nojszewska 2016</i>)	25
Tabela 12. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu okołoperacyjnym HER2-dodatniego raka piersi (<i>Jassem 2018</i>)	34
Tabela 13. Leczenie systemowe zalecane u chorych na raka HER2-dodatniego (<i>St Gallen 2019</i>)	35
Tabela 14. Schematy leczenia adjuwantowego zalecane przez NCCN u chorych na HER2-dodatniego raka piersi (<i>NCCN 2019</i>)	42
Tabela 15. Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia adjuwantowego chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi	48
Tabela 16. Opis ocenianej interwencji - Nerlynx (neratynib)	58
Tabela 17. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla przedłużonego leczenia adjuwantowego produktem leczniczym Nerlynx	67
Tabela 18. Schemat PICOS	74
Tabela 19. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej	78
Tabela 20. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych European Society of Medical Oncology	78
Tabela 21. Kryteria oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS v1.1. (<i>ESMO 2017</i>)	79
Tabela 22. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych National Comprehensive Cancer Network	79
Tabela 23. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie	80
Tabela 24. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych Spanish Breast Cancer Research Group, Spanish Collaborative Group for the study, treatment and other experimental strategies in solid tumors	81
Tabela 25. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych American Society of Clinical Oncology	81

Tabela 26. Leki refundowane w Polsce w przedłużonym leczeniu adjuwantowym raka piersi - hormonoterapia (MZ 23/10/2019).	83
Tabela 27. Aktualnie obowiązujący program lekowy „LECZENIE RAKA PIERSI (ICD-10 C 50)” (załącznik B.9.; MZ 23/10/2019).	92
Tabela 28. Wnioskowany program lekowy „LECZENIE RAKA PIERSI (ICD-10 C 50): Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi neratynibem”.	117

Piśmiennictwo

- AGO 2019a** AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2019 (Last update 18.03.2019). Dostępne online pod adresem:
<https://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2019/>
 Data ostatniego dostępu: 15.11.2019 r.
- AGO 2019b** AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Adjuvant Cytotoxic and Targeted Therapy (Last update 18.03.2019). Dostępne online pod adresem: <https://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2019/>
 Data ostatniego dostępu: 15.11.2019 r.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
 Data ostatniego dostępu: 15.11.2019 r.
- AWMSG 2019** Neratinib (Nerlynx®). Reference No. 106306/02/2019. Dostępne online pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1063> Data ostatniego dostępu: 15.11.2019 r.
- Ayala de la Peña 2019** Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019 Jan;21(1):18-30.
- Bilous 2012** Bilous M, Morey AL, Armes JE, Bell R, Button PH, Cummings MC, Fox SB, Francis GD, Waite B, McCue G, Raymond WA, Robbins PD, Farshid G. Assessing HER2 amplification in breast cancer: findings from the Australian In Situ Hybridization Program. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Jul;134(2):617-24
- Broglio 2016** Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, Boileau JF, Brezden-Masley C, Chia S, Dent S, Gelmon K, Paterson A, Rayson D, Berry DA. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2016 Feb 25.
- CADTH 2019** Neratinib. pCODR Expert Committee (pERC) Final Recommendation. Published: December 5, 2019.
 Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/nerlynx-hormone-receptor-positive-breast-cancer-details>
 Data ostatniego dostępu: 12.12.2019 r.
- Cameron 2017** Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 2017 Mar 25;389(10075):1195-1205.
- Cardoso 2019** Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Jun 4. pii: mdz173
- ChPL Nerlynx 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nerlynx.
 Dostępne online pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nerlynx>

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

- Data ostatniego dostępu: 15.11.2019 r.
- Cortazar 2014** Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N5, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
- Dawood 2010** Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28(1):92-8.
- Denduluri 2018** Denduluri N, Somerfield MR, Giordano SH. et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update Summary. *J Oncol Pract*. 2018 Aug;14(8):508-510.
- Didkowska 2009** Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2009.
- Ditsch 2019** Ditsch N, Untch M, Thill M, Müller V, Janni W, Albert US et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)*. 2019 Aug;14(4):224-245.
- EMA 2017a** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2017 r. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluationanticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.11.2019 r.
- EMA 2017b** European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1, 13 December 2012. Dostępne online: <https://www.ema.europa.eu/en/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019 r.
- EMA 2017c** European Medicines Agency (EMA). Appendix 2 to the Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/292464/2014, 1 April 2016. Dostępne online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019 r.
- EPAR Nerlynx 2018** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report: Nerlynx. 13 July 2018, EMA/CHMP/525204/2018. Dostępny online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nerlynx>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019 r.
- ESMO 2017** ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale: Scale Evaluation Forms v1.0 & v1.1. Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS/Scale-Evaluation-Forms-v1.0-v1.1>
Data ostatniego dostępu: 13.12.2019 r.
- FDA 2017** FDA approves neratinib for extended adjuvant treatment of early stage HER2-positive breast cancer. Content current as of: 07/17/2017.
Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-neratinib-extended-adjuvant-treatment-early-stage-her2-positive-breast-cancer>

Data ostatniego dostępu: 15.11.2019 r.

- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online pod adresem:
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trialendpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>
Data ostatniego dostępu: 15.11.2019 r.
- Ferretti 2007** Ferretti G, Felici A, Papaldo P, Fabi A, Cagnetti F. HER2/neu role in breast cancer: from a prognostic foe to a predictive friend. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Feb;19(1):56-62.
- Higgins 2019** Higgins J, Thomas J, Li T. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://training.cochrane.org/handbook/PDF/v6>. Data ostatniego dostępu: 27.11.2019 r.
- ICD-10 2016** ICD-10 Version:2016. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/G60-G64>
Data ostatniego dostępu: 21.11.2019 r.
- ICD-11 2018** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (December 2018). Dostęp online pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f986359233>
Data ostatniego dostępu: 21.11.2019 r.
- Jassem 2018** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B i in. Rak Piersi. W: Jassem J, Krzakowski M. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkologia w Praktyce klinicznej — edukacja* 2018, tom 4, nr 4.
- Joensuu 2006** Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, Utriainen T, Kokko R, Hemminki A, Tarkkanen M, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkiö S, Flander M, Helle L, Ingalsuo S, Johansson K, Jääskeläinen AS, Pajunen M, Rauhala M, Kaleva-Kerola J, Salminen T, Leinonen M, Elomaa I, Isola J; FinHer Study Investigators. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(8):809-20.
- KE Nerlynx** Union Register of medicinal products for human use. Product information: Nerlynx. Dostępne online: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1311.htm>
Data ostatniego dostępu: 13.12.2019 r.
- Kong 2011** Kong X, Meena S, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *European Journal Of Cancer* 47(2011) 2084 – 2090.
- KRN 2019** Krajowy Rejestr Nowotworów. Baza on-line. Dostępne online pod adresem: <http://onkologia.org.pl/k/baza-on-line/>
Data ostatniego dostępu: 22.11.2019 r.
- Krzemieniecki 2019** Krzemieniecki K, Krzakowski M, Komorowski A. Rak piersi w: Gałeczki P. *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna* 2019.
- Label 2019** **Nerlynx** Prescribing Information: Nerlynx® (neratinib) tablets, for oral use. Action date: 10/01/2019. Dostępne online:

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

- <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
Data ostatniego dostępu: 22.11.2019 r.
- Mosher 2013** Mosher CE, Johnson C, Dickler M, Norton L, Massie MJ, DuHamel K. Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. *Breast J.* 2013;19(3):285-92.
- MPZ 2015** Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski na rok 2015. Dostępne online pod adresem: <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/>
- MPZ 2018** Mapy potrzeb zdrowotnych. Mapy onkologiczne. Dostępne online pod adresem: <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/#tab-2018>
Data ostatniego dostępu: 22.11.2019 r.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 2018** Ministerstwo Zdrowia. Program profilaktyki raka piersi (mammografia). Dostęp on-line pod adresem: [https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-profilaktyki-raka-piersi-mammografia-](https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-profilaktyki-raka-piersi-mammografia)
Data ostatniego dostępu: 25.11.2019 r.
- MZ 23/10/2019** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.
- NCCN 3.2019** National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Breast Cancer, Version 3.2019 — September 6, 2019.
- NICE 2019** NICE. Neratinib for extended adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-positive early stage breast cancer after adjuvant trastuzumab [ID981].
Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10107> Data ostatniego dostępu: 15.11.2019 r.
- NICE TA569 Costing Template** Resource impact template: Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer (TA569). National Institute for Health and Care Excellence. Published: March 2019.
Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta569/resources/resource-impact-template-excel-6722149789>
- Nojszewska 2016** Nojszewska E. Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. Instytut Innowacyjna Gospodarka 2016. Dostępne online pod adresem: <http://ingos.pl/pl/wszystkie-publicacje>
Data ostatniego dostępu: 21.11.2019
- Ośmiałowska 2018** Ośmiałowska E, Świątoniowska N, Homętowska H. Jakość życia pacjentek z rozpoznaniem nowotworu piersi. *Palliat Med Pract* 2018; 12(3): 143–150
- PBAC 2019** Public Summary Document – March 2019 PBAC Meeting. NERATINIB, Tablet 40 mg, Nerlynx®, Specialised Therapeutics PM Pty Ltd.
Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/neratinib-psd-march-2019.pdf>
Data ostatniego dostępu: 15.11.2019 r.

- Robidoux 2013** Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Azar CA, Atkins JN, Fehrenbacher L, Bear HD, Baez-Diaz L, Sarwar S, Margolese RG, Farrar WB, Brufsky AM, Shibata HR, Bandos H, Paik S, Costantino JP, Swain SM, Mamounas EP, Wolmark N. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1183-1192.
- Saad 2019** Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019 Mar;20(3):361-370.
- Savina 2017** Savina M. Surrogate endpoints for Overall Survival in Randomized Controlled Trials evaluating adjuvant treatment for breast cancer: a meta-analysis. 161PD. ESMO 2017 Congress. *Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl_5): v43-v67. 10.1093/annonc/mdx362
- SMC 2019** Neratinib (Nerlynx). SMC ID: SMC2251.
Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/neratinib-nerlynx-full-smc2251/> Data ostatniego dostępu: 15.11.2019 r.
- St Gallen 2019** Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Gnant M, Poortmans P, Colleoni M, Denkert C, Piccart-Gebhart M, Regan M, Senn H-J, Winner EP. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of Oncology*, mdz235, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz235>
- Steenbruggen 2019** Steenbruggen TG, van Seijen M, Janssen LM, van Ramshorst MS, van Werkhoven E, Vrancken Peeters M, Wesseling J, Lips EH, Sonke GS. Prognostic Value of Residual Disease after Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer Evaluated by Residual Cancer Burden, Neoadjuvant Response Index, and Neo-Bioscore. *Clin Cancer Res.* 2019 Aug 15;25(16):4985-4992.
- Swain 2015** Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):724-34.
- UR 21/2018/III** Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r.
- UR 3/2019/III** Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- von Minckwitz 2017** von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England journal of medicine* 2017; 377(2):122-131.
- von Minkwitz 2019** von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England journal of medicine* 2019; 380(7):617-628
- Willis 2015** Willis K, Lewis S, Ng F, Wilson L. The experience of living with metastatic breast cancer-a review of the literature. *Health Care Women Int.* 2015;36(5):514-42.