

Analiza Problemu Decyzyjnego

Kadcyla[®] (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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]
[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 7 stycznia 2020 r.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	13
1 Cel opracowania.....	14
2 Opis problemu zdrowotnego.....	14
2.1 Definicja.....	14
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	16
2.3 Rozpoznanie	18
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie	25
2.5 Obraz kliniczny.....	26
2.6 Epidemiologia	27
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	30
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	32
2.9 Leczenie wczesnego raka piersi	34
2.10 Ocena odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe	36
2.11 Wytyczne dotyczące leczenia adiuwantowego.....	40
2.11.1 Wytyczne kliniczne krajowe (PTOK 2018)	41
2.11.2 Wytyczne kliniczne międzynarodowe i zagraniczne.....	43
2.11.2.1 <i>St Gallen International Consensus Guideline (2019)</i>	43
2.11.2.1 <i>European Society of Medical Oncology (2019)</i>	45
2.11.2.2 <i>National Comprehensive Cancer Network (2019)</i>	49
2.11.2.3 <i>AGO Breast Committee (2019)</i>	53
2.11.2.4 <i>Spanish Breast Cancer Research Group, Spanish Collaborative Group for the study, treatment and other experimental strategies in solid tumors (2018)</i>	55
2.11.2.5 <i>American Society of Clinical Oncology (2018)</i>	56
2.11.3 Podsumowanie przeglądu wytycznych klinicznych	58
2.12 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>)	61
3 Wybór populacji docelowej.....	65
4 Liczebność populacji docelowej	67
5 Opis ocenianej interwencji – Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)	69

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	71
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	80
6	Rekomendacje agencji HTA	80
6.1	Rekomendacje AOTMiT	80
6.2	Rekomendacje zagraniczne	82
7	Dobór komparatorów	83
8	Dobór punktów końcowych	86
9	Zakres analiz	89
9.1	Analiza kliniczna	89
9.2	Analiza ekonomiczna	90
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	92
10	Załączniki	93
10.1	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	93
10.2	Opis komparatora – trastuzumab	99
10.2.1	Obecny sposób i poziom finansowania komparatora	108
10.3	Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka piersi	110
10.4	Aktualnie obowiązujący program lekowy	137
10.5	Wnioskowany program lekowy	152
10.6	Wkład autorów w opracowanie raportu	156
	Spis Tabel	157
	Spis Wykresów	159
	Piśmiennictwo	160

Wykaz skrótów

5-FU	5-fluorouracyl
AC	Schemat chemioterapii zawierający doksorubicynę/cyklofosfamid
ACR	Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (z ang. <i>American College of Radiology</i>)
AGO	1. Niemieckie towarzystwo onkologiczne (niem. <i>Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie</i>) 2. Siła rekomendacji AGO (z ang. <i>AGO Grades of Recommendation</i>)
AJCC	Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (z ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i>)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	Amerykańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
ASR	Śmiertelność standaryzowana wg struktury wieku (z ang. <i>Age-Standardized mortality Rate</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCT	Terapia oszczędzająca pierś (z ang. <i>Breast Conserving Therapy</i>)
bd.	Brak danych
BIRADS	System opisów i dokumentacji badań obrazowych piersi (z ang. <i>Breast Imaging – Reporting and Data System</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAP	Kolegium Amerykańskich Patologów (z ang. <i>College of American Pathologists</i>)
CHF	Zastoinowa niewydolność serca (z ang. <i>Congestive Heart Failure</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (z ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CISH	Chromogenna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>Chromogenic In Situ Hybridization</i>)
Clkr	Klirens kreatyniny
DCIS	Rak przewodowy <i>in situ</i> (z ang. <i>Ductal Carcinoma In situ</i>)
DFS	Przeżycie bez choroby (z ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
EBC	Wczesny rak piersi (z ang. <i>Early Breast Cancer</i>)
EC	Schemat chemioterapii zawierający epirubicynę/cyklofosfamid
ECHO	Badanie echokardiograficzne
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ER	Receptor estrogenowy (z ang. <i>Estrogen Receptor</i>)

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

ESMO	Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej (z ang. <i>European Society For Medical Oncology</i>)
ESMO-MCBS	Skala oceny wielkości korzyści klinicznej wg ESMO (ang. <i>ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>U. S. Food And Drug Administration</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>Fluorescence In situ Hybridization</i>)
GGN	Górna granica normy
GR	Stopień rekomendacji (z ang. <i>Grade of Recommendation</i>)
G-CSF	Czynnik stymulujący kolonie granulocytów (ang. <i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>)
GEICAM	<i>Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama</i> (ang. <i>Spanish Breast Cancer Research Group</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HBOC	Zespół dziedzicznej predyspozycji do raka piersi i jajnika (z ang. <i>Hereditary Breast and Ovarian Cancer</i>)
HER2	Ludzki naskórkowy czynnik wzrostu typu 2 (z ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR	Status receptorów hormonalnych (z ang. <i>Hormone Receptor</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HT	Hormonoterapia
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IBC	Rak zapalny piersi (z ang. <i>Inflammatory Breast Cancer</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IDFS	Przeżycie bez choroby inwazyjnej (z ang. <i>Invasive Disease-Free Survival</i>)
IHC	Badanie immunohistochemiczne (z ang. <i>ImmunoHistoChemistry</i>)
ILD	Śródmiąższowa choroba płuc (z ang. <i>Interstitial Lung Disease</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRR	Reakcja związana z wlewem (z ang. <i>Infusion Related Reaction</i>)
ISH	Hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>In Situ Hybridization</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IVD	Diagnostyka <i>in vitro</i> (z ang. <i>In Vitro Diagnostic</i>)
LoE	Poziom dowodów naukowych (z ang. <i>Level of Evidence</i>)
LC	Jakość dowodów naukowych (z ang. <i>Levels of certainty regarding net benefit</i>)
LCIS	Rak zrazikowy <i>in situ</i> (z ang. <i>Lobular Carcinoma In situ</i>)
LVEF	Fracja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
MBC	Przerzutowy rak piersi (z ang. <i>Metastatic Breast Cancer</i>)
MMG	Mammografia (z ang. <i>Mammography</i>)
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MUGA	Wielobramkowa angiokardiografia radioizotopowa (z ang. <i>MULTiGated Acquisition scan</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	Bliżej nieokreślony (z ang. <i>Not Otherwise Specified</i>)
NRH	Guzkowy przerost regeneracyjny (z ang. <i>Nodular regenerative hyperplasia</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pCR	Całkowita odpowiedź patologiczna (z ang. <i>pathological Complete Response</i>)
PI	Przedział prognozy (z ang. <i>Prediction Interval</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study type</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PgR	Receptor progesteronowy (z ang. <i>Progesterone Receptor</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	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>)
RD	Choroba resztkowa (z ang. <i>Residual Disease</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RT	Radioterapia
SLNB	Biopsja węzła wartowniczego (z ang. <i>Sentinel Lymph Node Biopsy</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SOLTI	<i>Spanish Collaborative Group for the Study, Treatment and Other Experimental Strategies in Solid Tumors</i>
T-DM1	Trastuzumab emtanzyna
TK	Tomografia komputerowa
TNBC	Rak piersi potrójnie ujemny (z ang. <i>Triple Negative Breast Cancer</i>)
TNM	Guz, węzły chłonne, przerzuty odległe (z ang. <i>Tumor, lymph Nodes, Metastasis</i>)
UDH	Wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe (z ang. <i>Usual Ductal Hyperplasia</i>)
USG	Badanie ultrasonograficzne (z ang. <i>UltraSonoGraphy</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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 Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) stosowanego w monoterapii w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

Problem zdrowotny

Rak piersi jest drugim po raku płuca najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie i jednocześnie nowotworem złośliwym najczęściej występującym u kobiet. Polska należy do krajów o średniej zapadalności na ten nowotwór, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań. Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2016 roku zarejestrowano 18 764 nowych zachorowań na raka piersi i 6576 zgonów z tego powodu. Ponadto w pracy opublikowanej w marcu 2019 roku na podstawie danych WHO i Eurostatu stwierdzono wzrostowy trend umieralności na raka piersi w Polsce – przy przeciwnych trendach dla pozostałych analizowanych krajów europejskich, jak i spadającej przeciętnej śmiertelności z powodu raka piersi w UE.

Rak piersi HER2-dodatni stanowi około 15-20% rozpoznanych inwazyjnego raka piersi. Podtyp ten cechuje się agresywnym przebiegiem, wysokim indeksem proliferacji komórkowej i szczególną zdolnością do tworzenia przerzutów odległych. Uznany przełomem w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi było wprowadzenie do leczenia pierwszej terapii anty-HER2 - trastuzumabu. Niemniej, pomimo istotnej poprawy skuteczności leczenia HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium w związku z dodaniem trastuzumabu do okołooperacyjnego leczenia systemowego, wciąż wysoki odsetek pacjentek (ok. 30%) doświadcza nawrotu choroby.

Brak całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) w piersi i węzłach chłonnych po leczeniu neoadiuwantowym (tj. inwazyjna choroba resztkowa w pooperacyjnej ocenie patomorfologicznej) związany jest ze znacznie wyższym ryzykiem wznowy, w porównaniu do chorych, u których leczenie neoadiuwantowe doprowadziło do eradykacji inwazyjnego nowotworu. Ryzyko zgonu lub wznowy jest u chorych z inwazyjną chorobą resztkową około trzykrotnie wyższe, niż u pacjentek, u których uzyskano pCR. Dodatkowo zdecydowana większość (70-80%) wznów, do których dochodzi u chorych na HER2-dodatniego raka piersi, stanowią wznowy odległe, uznawane za nieuleczalne. Z danych dotyczących przeżycia pacjentek z rozpoznaniem HER2-dodatniej choroby przerzutowej wynika, że – pomimo leczenia zgodnego z aktualnymi standardami – ponad 50% z nich umiera w ciągu 5 lat.

Niezmiernie istotne jest zatem zapewnienie pacjentkom obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem wznowy ze względu na stwierdzoną obecność inwazyjnej choroby resztkowej pomimo leczenia neoadiuwantowego z udziałem

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

taksoidu i terapii anty-HER2 najskuteczniejszego leczenia pooperacyjnego, zmniejszającego ryzyko inwazyjnej wznowy choroby – a zatem także jej rozsiewu i zgonu. Z perspektywy ekonomicznej skuteczniejsze leczenie raka we wczesnym stadium pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia chorych, u których nie doszło (lub doszło w starszym wieku) do rozsiewu choroby i przedwczesnej śmierci a także uniknięcie kosztów kolejnych linii leczenia choroby przerzutowej. W celu poprawy wyników leczenia autorzy wytycznych z 2019 r. (St Gallen 2019, ESMO 2019, NCCN 2019, AGO 2019) u pacjentek z chorobą resztkową po przeprowadzonej terapii neoadiuwantowej zalecają stosowanie w leczeniu pooperacyjnym monoterapię koniugatem trastuzumab emtanzyna.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Aktualnie standardowym postępowaniem stosowanym i refundowanym w Polsce w leczeniu pooperacyjnym chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z chorobą resztkową po wcześniejszej terapii neoadiuwantowej, standardowo prowadzonej z udziałem taksoidu i trastuzumabu (+/- pertuzumab, jako terapii anty-HER2), jest kontynuacja leczenia trastuzumabem.

Stosowanie rocznej terapii trastuzumabem w postneoadiuwantowym leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi ze wskazaniami do leczenia systemowego, w tym u chorych z chorobą resztkową, zalecane jest jako standard zarówno w polskich (PTOK 2018), jak i niektórych zagranicznych – europejskich (GEICAM/SOLTI 2018) i amerykańskich (ASCO 2018) – wytycznych praktyki klinicznej. Wytyczne nowsze, z 2019 roku (międzynarodowe: St Gallen 2019, ESMO 2019, europejskie: AGO

2019 i amerykańskie: NCCN 2019), wyodrębniają jednak podgrupę chorych, u których leczenie radykalne rozpoczęto od leczenia neoadiuwantowego i następnie w ocenie patologicznej stwierdzono obecność choroby resztkowej – w takiej sytuacji postępowaniem z wyboru jest monoterapia koniugatem trastuzumab emtanzyna.

Dobór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej w analizach HTA oparto na projekcie wnioskowanego programu lekowego. Docelową populacją programu stanowią

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

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją stanowi leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna w monoterapii w pooperacyjnym leczeniu systemowym (adiuwant), obejmujące 14 cykli. Trastuzumab emtanzyna jest koniugatem leku chemicznego i przeciwciała skierowanego przeciw HER2 – trastuzumabu, który jest humanizowanym przeciwciałem anti-HER2 IgG1. Sprzężenie DM1 z trastuzumabem powoduje selektywne działanie leków cytotoksycznych przeciw komórkom nowotworowym wykazującym nadmierną ekspresję HER2, a tym samym zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie DM1 bezpośrednio w komórkach rakowych.

Dawkowanie, modyfikacja dawek, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych we wnioskowanym programie będzie przebiegało zgodnie z charakterystyką stosowanego produktu leczniczego.

Zakres analiz

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna w leczeniu chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z obecną chorobą resztkową po terapii neoadiuwantowej z udziałem taksoidu i leku anti-HER2 i zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych, 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 refundo-

wanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration*.

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:

- **Populacja (P, z ang. *Population*)** – HER2-dodatni inwazyjny rak piersi [REDACTED]
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – leczenie pooperacyjne (adiuwant) koniugatem trastuzumab emtanzyna;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*)** – leczenie pooperacyjne (adiuwant) trastuzumabem;
- **Punkty końcowe (O, z ang. *Outcomes*)** – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), przeżycie wolne od choroby (DFS), przeżycie bez wznowy odległej (DRFS), przeżycie całkowite (OS), jakość życia, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study design*)** – 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 do pełnotekstowych badań RCT spełniających pozostałe kryteria włączenia; badania wtórne: przeglądy systematyczne, oceniające koniugat trastuzumab emtanzyna w leczeniu

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anti-HER2

adiuwantowym w docelowej populacji chorych.

Ponadto przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa, w oparciu o rejestry podane w wytycznych HTA AOTMiT, informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne i inne komunikaty i analizy dotyczące oceny bezpieczeństwa dokonane po dopuszczeniu leku do obrotu oraz profil bezpieczeństwa opisany w ChPL.

Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Kadcyła należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności, gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Kadcyła w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

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

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna we wskazaniu leczenia wczesnego 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, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji preparatu Kadcyła w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu adiuwantowym raka piersi, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu Kadcyła o leczenie adiuwantowe raka piersi.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem leku Kadcyła w leczeniu adiuwantowym. 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 z inwazyjną chorobą resztkową, 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 w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy,

począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia jak również odległe koszty leczenia wznowy raka piersi, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują RSS, analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

**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 Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) stosowanego w monoterapii w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Definicja

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.

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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 brodawkowaty 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 młeczne
XA2JK3	otoczka sutkowa
XA0US1	centralna część piersi
XA1NS5	górną część piersi

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

ICD-11	Rozpoznanie
XA2Q54	górný zewnętrzny kwadrant piersi
XA3LS6	górný wewnętrzny kwadrant piersi
XA3UY3	dolna część piersi
XA94U2	dolny zewnętrzny kwadrant piersi
XA0VX8	dolny wewnętrzny kwadrant piersi
XA9CM2	boczna część piersi
XA3JH6	przyśrodkowa część piersi
XA3PG5	część pachowa piersi
XA0T50	fałd podsutkowy

2.2 Etiologia i patofizjologia

W przypadku około 75% chorych z rozpoznaniem raka piersi nie występują żadne znane czynniki zachorowania. Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania zostały podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 4. Czynniki większego ryzyka zachorowania (*Krzemieniecki 2019, Jassem 2018*).

Czynnik ryzyka
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 nosicieli tych mutacji sięga 50-85%. Możliwe jest również występowanie zespołów dziedzicznych, w których występują rak piersi jak np. zespół Li i Fraumeniego, Lynch II, Cowden, Peutza i Jeghersa, ataksja-teleangiektazja, Klinefeltera;
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 z rakiem 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.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

W tabeli poniżej zestawiono czynniki ryzyka zachorowania, zgodnie z wzrastającym ryzykiem względnym wystąpienia nowotworu.

Tabela 5. Czynniki zwiększające ryzyko raka piersi u kobiet (ACS 2015).

Ryzyko względne	Czynnik
> 4,0	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek – 65+ vs < 65 r.ż., ryzyko wzrasta do 80 r.ż.; ▪ potwierdzona biopsją atypowa hiperplazja ▪ niektóre mutacje genetyczne (<i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i>) ▪ DCIS (rak przewodowy <i>in situ</i>), LCIS (rak zrazikowy <i>in situ</i>) ▪ rak piersi o wczesnym początku w wywiadzie (< 40 r.ż.) ▪ ≥ 2 krewnych I stopnia z rakiem piersi zdiagnozowanym we młodym wieku
2,1 – 4,0	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wysokie stężenie endogennego estrogenu lub testosteronu (pomenopauzalne) ▪ wysokie dawki radioterapii w okolicy klatki piersiowej ▪ duża gęstość (> 50%) piersi w mammografii ▪ jeden krewny I stopnia z rakiem piersi
1,1 – 2,0	<ul style="list-style-type: none"> ▪ spożywanie alkoholu ▪ pochodzenie żydowskie ▪ ekspozycja na dietylstilbestrol ▪ wczesna miesiączka (< 12 r.ż.) ▪ wysoki wzrost (> 5 stóp i 3 cale [tj. > 160 cm]) ▪ wysoki status socjoekonomiczny ▪ późny wiek pierwszej donoszonej ciąży (> 30 lat) ▪ późna menopauza (> 55 lat) ▪ gęstość piersi w mammografii 26-50% ▪ atypowa hiperplazja przewodowa lub <i>fibroadenoma</i> ▪ brak karmienia piersią w wywiadzie ▪ brak donoszonej ciąży w wywiadzie ▪ otyłość (przedmenopauzalna)/przybranie na wadze w wieku dorosłym ▪ rak piersi w wywiadzie (w wieku 40+ lat) ▪ rak trzonu macicy, jajnika lub okrężnicy w wywiadzie ▪ wcześniejsze i długotrwałe stosowanie hormonoterapii zastępczej zawierającej estrogeny i progestageny ▪ wcześniejsze stosowanie antykoncepcji doustnej

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).

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoidy i lek anty-HER2

Gwałtowny rozwój wiedzy na temat genetyki nowotworów sprawił, że wprowadzono nowe sposoby rozpoznawania, leczenia i prewencji niektórych raków. Na czele rewolucji znajdują się nowotwory ginekologiczne, w tym rak piersi, jajnika i macicy, które często występują w postaci dziedzicznego zespołu predyspozycji do raka piersi i jajnika (HBOC, z ang. *Hereditary Breast and Ovarian Cancer*) (Randall 2019). W tabeli poniżej podsumowano grupy ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi/jajnika (Jassem 2018).

Tabela 6. Grupy ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi/jajnika (Jassem 2018).

	Grupa najwyższego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka
	> 10x wzrost ryzyka	4-10 x wzrost ryzyka
mutacja <i>BRCA1/2</i>	potwierdzona	bez potwierdzonej mutacji
	≥ 3 zachorowania u krewnych I lub II stopnia (łącznie z probantką)	2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50 rż.
wywiad rodzinny	krewnie I stopnia, u których doszło do metachronicznych lub synchronicznych zachorowań na raka piersi i jajnika	–

2.3 Rozpoznanie

W początkowych stadiach choroby rak piersi często pozostaje bezobjawowy. Podejrzanie nowotworu nasuwa się w momencie stwierdzenia palpacyjnie wyczuwalnego guzka w piersi lub zmiany skórnej, często wykrywanej przez samą chorą. Nierzadko diagnostykę w kierunku raka piersi rozpoczyna się od stwierdzenia zmiany w mammografii wykonanej w ramach badań przesiewowych. Rozpoznanie potwierdza się badaniem cytologicznym lub histologicznym materiału pobranego drogą biopsji: aspiracyjnej cienkoigłowej lub gruboigłowej (Krzemieński 2019).

Wśród badań pomocniczych mających na celu określenie stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej wykonuje się badania laboratoryjne i obrazowe opisane dokładniej poniżej. Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM przedstawionej w tabeli poniżej (Krzemieński 2019).

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 7. 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 gruczole piersiowym		
	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)	IIIA 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	M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych w badaniach obrazowych lub w badaniu fizykalnym; cM0(i+) – obecność komórek raka lub depozytów komórek raka nie większych niż 0,2 mm stwierdzonych w badaniu mikroskopowym lub za pomocą metod molekularnych, np. w krwi krążącej lub w szpiku przy jednoczesnej nieobecności klinicznych lub radiologicznych objawów przerzutów M1 – stwierdza się przerzuty odległe	

[^] anatomiczną klasyfikację zaawansowania powinno się stosować wówczas, gdy nie są dostępne informacje na temat profilu molekularnego raka piersi; w przeciwnym razie należy stosować prognostyczną klasyfikację zaawansowania raka piersi;

* za naciekanie skóry nie uważa się: zaciągnięcia skóry, wciągnięcia brodawki i innych niewymienionych jako naciekanie.

Wśród badań pomocniczych stosowanych w celu rozpoznania raka piersi stosuje się wymienione w tabeli poniżej:

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 8. Badania pomocnicze wykorzystywane w celu rozpoznania raka piersi.

Badanie pomocnicze	Charakterystyka
mammografia	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 liczne 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 (<i>Krzemieniecki 2019</i>); badanie MMG (z ang. <i>mammography</i>) jest wykonywane w dwóch podstawowych projekcjach (skośnej i górno-dolnej) (<i>Jassem 2018</i>); 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) (<i>MZ 2018</i>);
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 (<i>Krzemieniecki 2019</i>);
MRI	badanie obrazowe o największej czułości (około 95%), stosowane standardowo u kobiet z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka zachorowania na raka piersi (tj. u chorych z mutacją genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>), 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 wyniki wcześniejszych badań (mammografia, USG) są rozbieżne. Ponadto, MRI znajduje zastosowanie w różnicowaniu wznowy miejscowej i nietypowych zmian popromiennych (<i>Krzemieniecki 2019</i>);
badanie patomorfologiczne	klasyfikacja histologiczna raka piersi obejmuje dwa typy: <ul style="list-style-type: none"> • rak przedinwazyjny – stanowiący około 20% przypadków, przewodowy (DCIS) i zrazikowy (LCIS); • rak inwazyjny (naciekający) – dotyczący około 80% chorych: inwazyjny bliżej nieokreślony (NOS, z ang. <i>not otherwise specified</i>), 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 (<i>Krzemieniecki 2019</i>);
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 (<i>Krzemieniecki 2019</i>);
badania laboratoryjne	możliwe oznaczenie markerów raka piersi jak np. CA 15.3 lub CEA, jednak powyższe badania nie są zaleca w rutynowej praktyce klinicznej (<i>Krzemieniecki 2019</i>).

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:

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

- 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 9. 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 MRI 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/PgR 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 MRI

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

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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, które mogą wskazywać na przebieg choroby i rokowanie. Według 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 10. Uproszczona klasyfikacja WHO nowotworów piersi (*Jassem 2018*).

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
Łagodne zmiany proliferacyjne	Gruźlica stwardniająca
	Gruźlica apokrynowa
	Błizna 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>

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoidy i lek anty-HER2

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa
Naciekający rak piersi	Rak mikroinwazyjny
	Rak naciekający bez specjalnego typu – najczęstsza postać (70-80% raków naciekających)
	Rak naciekający zrazikowy – 10%
	Rak cewkowy
	Rak sitowaty
	Rak śluzowy
	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 11. 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. Badanie to należy powtórzyć w przypadku wznowy lub przerzutu, ponieważ w trakcie progresji może dojść do zmiany stanu receptorów. Stan HER2 ocenia się w 4-

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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

Wynik	Interpretacja (stan receptora HER2)
0	<u>wynik ujemny</u>
1+	
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 13. 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).

Na podstawie oceny ekspresji powyższych receptorów wyróżnia się 5 biologicznych podtypów raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER2, bazalny i „typu normalnej piersi”, które w praktyce klinicznej

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

zastępuje się ich surogatami opartymi na rutynowo ocenianych kryteriach patologicznych. W ten sposób możliwy jest podział raków na: luminalny typu A, luminalny typu B/HER2(-), luminalny typu B/(HER2(+)) oraz raki wyłącznie z ekspresją białka HER2, a także nie posiadające żadnych receptorów na powierzchni – raki potrójnie ujemne. W tabeli poniżej podsumowano definicje poszczególnych podtypów raka naciekającego (*Jassem 2018*). Docelową populację wnioskowanego programu lekowego stanowią chore z rakiem piersi o podtypie HER2-dodatnim.

Tabela 14. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów (*Jassem 2018*).

Cecha	Luminalny rak piersi					Potrójnie ujemny rak piersi
	Luminalny A	Luminalny B		HER2- dodatni		
				Luminalny HER2-dodatni	Nieluminalny HER2-dodatni	
ER	+	+	+	+	-	-
PgR	+	każdy	< 20%	każdy	-	-
HER2	-	-	-	+	+	-
Ki67	< 20%	≥ 20%	każdy	każdy	każdy	każdy

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 liczbę 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 (*Krzemieniecki 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% (*Krzemieniecki 2019*).

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoidy i lek anty-HER2

Docelową populację wnioskowanego programu lekowego stanowią chore z rakiem piersi o podtypie HER2-dodatnim.

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. W badaniu *Kennecke 2010* uwzględniono pacjentki z rozpoznaniem wczesnego raka piersi ustalonym w latach 1986-1992 (N = 3726). Mediana przeżycia chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego (*HER2 enriched* – ER-/PgR-/HER2+) należała do najkrótszych i wyniosła 0,7 roku – w porównaniu z przeżyciem chorych z rakiem luminalnego A - 2,2 lata, luminalnego B - 1,6 roku i w grupie raka luminalnego/HER2 (ER+ i/lub PgR+ i HER2+) – 1,3 roku. Jednocześnie należy podkreślić, że dane te pochodzą z okresu, gdy leki blokujące szlak HER2 (trastuzumab oraz pertuzumab) nie były stosowane w praktyce klinicznej.

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, względem samej chemioterapii i leczenia lokoregionalnego, istotny odsetek chorych nie osiąga pełnej odpowiedzi patologicznej (30-50% chorych z rakiem HR- i 50-70% z rakiem HR+), co może wiązać się z gorszą prognozą u tych pacjentek (*Caparica 2019*). Dalsze, szczegółowe dane dotyczące rokowania i niezaspokojonych potrzeb klinicznych chorych na wczesnego raka HER2-dodatniego z obecną chorobą resztkową przedstawiono w rozdziale 2.12 *Niezaspokojone potrzeby (ang. unmet needs)*.

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;

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

- 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).

U pacjentek z rozpoznaniem raka piersi, w zależności od stadium choroby, mogą pojawić się dolegliwości bólowe piersi, pleców i klatki piersiowej. Ponadto, u niektórych dochodzi do zakażenia gruczolu sutkowego, co skutkuje obrzękiem, zaczerwienieniem i ociepleniem okolicy piersi. Część chorych skarży się na ból mięśniowo-szkieletowy. Dane literaturowe wskazują na występowanie niespecyficznych objawów takich jak duszność, zmęczenie, osłabienie. Wraz z zaawansowaniem choroby dołączają się takie objawy jak utrata masy ciała, kaszel, ból w okolicy dołu pachowego oraz obrzęk górnych kończyn (szczególnie po zabiegach operacyjnych) (Koo 2017).

2.6 Epidemiologia

Rak piersi jest drugim po raku płuca najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie¹ i jednocześnie nowotworem złośliwym najczęściej występującym u kobiet – w 2018 roku zdiagnozowano ponad 2 miliony nowych przypadków, co stanowiło 11,6% nowotworów złośliwych rozpoznanych u obu płci i 24% nowotworów złośliwych u kobiet. W tym samym roku na świecie odnotowano ponad 600 tys. zgonów spowodowanych rakiem piersi; nowotwór ten był 4. przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego. Chorobowość 5-letnia szacowana jest na 6,9 milionów osób z rozpoznaniem raka piersi na świecie (GLOBOCAN 2018). Chorują prawie wyłącznie kobiety, rak piersi u mężczyzn stanowi około 1% ogółu zachorowań na ten nowotwór (Jassem 2018).

W większości krajów w ciągu ostatnich 25 lat obserwowany jest około 30% wzrost zapadalności na raka piersi, przy czym zmiany są w dużym stopniu uwarunkowane geograficzne. Narażenie na raka piersi jest wielokrotnie wyższe w krajach rozwiniętych niż w krajach rozwijających się. Standaryzowane współczynniki zapadalności dla Ameryki Północnej, Australii i krajów północnej i zachodniej Europy wynoszą 90-100 przypadków na 100 000 osób i należą do najwyższych na świecie. Z kolei najniższa zapadalność (< 25 przypadków na 100 000) jest obserwowana w większości krajów Afryki, a także

¹ Cytowany ranking jest tworzony z wykluczeniem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry.

w Azji Południowo-Wschodniej. Ponad połowa (55%) noworozpoznanych przypadków raka piersi przypada na kraje uprzemysłowione. Z drugiej strony od końca lat 80-tych XX. wieku w krajach tych obserwuje się stabilizację lub nawet niewielki spadek wskaźników śmiertelności (Szewczyk 2011). W krajach rozwiniętych występuje połowa zachorowań, natomiast większość zgonów notuje się w krajach słabiej rozwiniętych (60%). W krajach członkowskich Unii Europejskiej w 2008 roku u ponad 330 tysięcy kobiet zdiagnozowano raka piersi, około 89 tysięcy umarło z powodu tego nowotworu (KRN 2019a).

Polska należy do krajów Europy Środkowo-Wschodniej o średniej zapadalności na raka piersi, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań we wszystkich grupach wiekowych kobiet. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce (PUO 2014). Według danych z 2009 roku w Polsce częstość zachorowań na nowotwory piersi była o 35% niższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej (KRN 2019a). 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 2019b). Natomiast oszacowany w Mapach Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia współczynnik zapadalności rejestrowanej (dla obu płci) w 2016 roku wynosił 62,8 / 100 tys. ludności (MPZ 2018)

W roku 2016 współczynnik umieralności na raka piersi wśród kobiet w Polsce wyniósł 32,73 (współczynnik surowy) / 21,67 (standaryzacja na populację Europy) na 100 tys. (KRN 2019b). Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych piersi występuje po 50 roku życia (90%), przy czym odsetek zgonów w kolejnych 5-letnich grupach wiekowych utrzymuje się na podobnym poziomie (około 10% zgonów). Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu systematycznie wzrasta wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych. Wzrost umieralności utrzymywał się w Polsce do połowy lat 80. XX wieku, po czym nastąpiła stabilizacja współczynników na poziomie 15-16/10⁵. Od połowy lat 90. ubiegłego wieku obserwowano spadek umieralności z powodu raka piersi. Niemniej, w pracy opublikowanej w marcu 2019 roku (Malvezzi 2019) na podstawie danych WHO i Eurostatu stwierdzono, że o ile trendy dotyczące umieralności na raka piersi są korzystne w 5 na 6 analizowanych krajów Unii Europejskiej, o tyle dla Polski stwierdzono tendencję przeciwną, w postaci wzrostu rozważanego wskaźnika. Autorzy analizy prognozują dla Polski wzrost umieralności do 2019 roku o 6,1% względem notowanej w latach 2010-2014 (Malvezzi 2019).

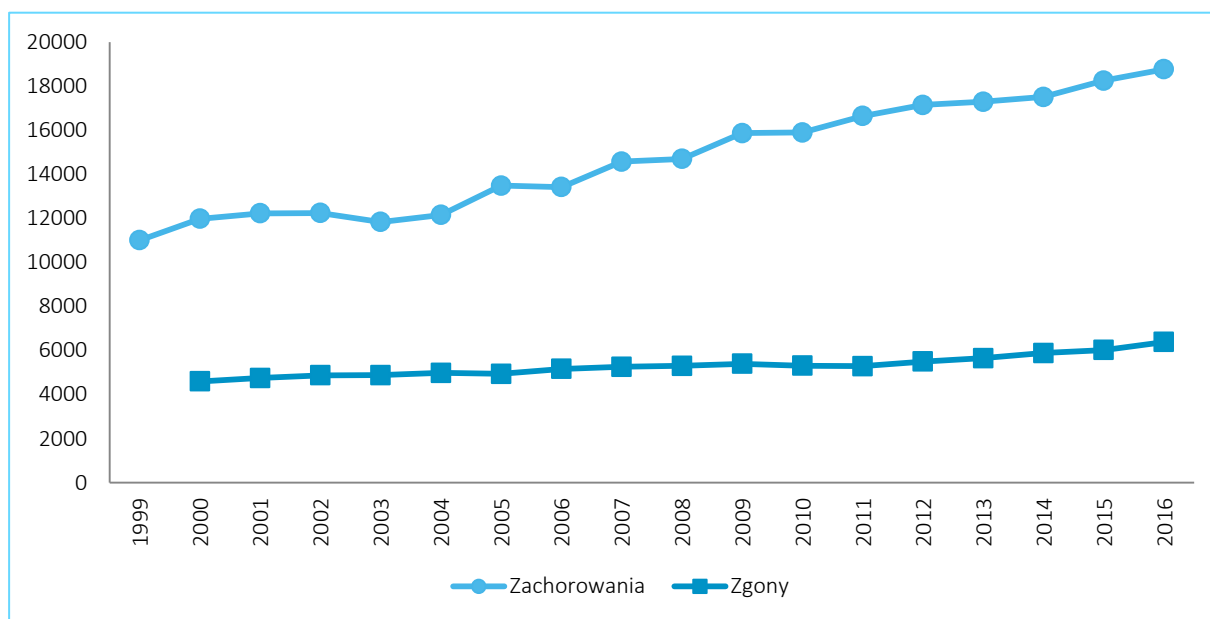
Głównym źródłem polskich danych jest Krajowy Rejestr Nowotworów, zgodnie z którym rak piersi był pierwszym pod względem zachorowalności oraz drugim pod względem umieralności nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet w Polsce: w 2016 roku zarejestrowano 18 764 nowych zacho-

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

rowań na raka piersi i 6576 zgonów z powodu tego nowotworu (KRN 2019b). Dla ukazania trendu w zachorowaniach i zgonach z powodu tej jednostki chorobowej na wykresie poniżej przedstawiono dane z lat 1999-2016.

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi w Polsce (w latach 1999-2016), u obu płci (KRN 2019b)



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).

Wykonane przez Zakład Epidemiologii Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie 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).

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia) ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej polskiej populacji docelowej – pacjentek z rozpoznaniem wczesnego raka piersi HER2-dodatniego z chorobą resztkową po neoadiuwantowej terapii zawierającej taksoid i leki anty-HER2. Oszacowanie przewidywanej populacji wnioskowanego programu lekowego, przeprowadzone w oparciu o syntezę dostępnych danych, zaprezentowano w rozdziale 4 *Liczebność populacji docelowej*.

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

W ocenie społecznych i ekonomicznych konsekwencji rozpatrywanego problemu zdrowotnego należy mieć na uwadze, że nowotwory piersi należą (razem z nowotworami szyjki macicy i jajnika) do najczęstszych pod względem zachorowalności i umieralności chorób nowotworowych stwierdzanych u kobiet młodych, tj. w wieku 22-44 lat. Ocenia się, że straty gospodarcze zachorowań i zgonów wśród osób młodych są względnie wysokie, m.in. z uwagi na straty związane z niewytworzoną produkcją, która mogłaby być zrealizowana w sytuacji ograniczenia skali choroby (*Nojszewska 2016*).

W 2016 roku opublikowano raport z oceny uwzględniającej szeroki zakres kosztów związanych z nowotworami kobiecymi, w tym rakiem piersi: *Nojszewska 2016*. Celem wspomnianej analizy było oszacowanie całkowitego obciążenia ekonomicznego, którego doświadcza społeczeństwo w związku z nowotworami kobiecymi (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 bezpośrednio 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. Z uwagi na fakt, że poszczególne skutki pieniężne stanowiące koszt gospodarczy choroby dla społeczeństwa należą do różnych kategorii ekonomicznych i nie jest właściwe ich proste sumowanie, w tabeli zestawiono wszystkie rodzaje kosztów.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 15. Zestawienie wszystkich rodzajów kosztów gospodarczych dla społeczeństwa spowodowanych rakiem piersi (ICD-10: C50) w Polsce, w latach 2010-2014 [mln zł] (na podst. *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
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.

W kontekście uzyskanych wyników autorzy prezentowanego raportu zwracają uwagę na następujące kwestie:

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

- oszacowane kwoty pokazują jak duży jest wymiar pieniężny spowodowany tym, że coraz więcej osób choruje na analizowane tu choroby nowotworowe (w tym przede wszystkim raka piersi);
- zmiany kosztów są skutkami decyzji politycznych dotyczących np. restrykcji w przyznawaniu rent inwalidzkich skutkujących w zmniejszeniu tego rodzaju transferu, podczas gdy zwiększa się zachorowalność i chorobowość; prowadzi to do poczucia krzywdy społecznej i rodzi pytanie o rolę polityki społecznej;
- decyzje o wyborze procedur medycznych (do finansowania ze środków publicznych) powinny być podejmowane z perspektywy długiego, a nie krótkiego okresu czasu, z uwzględnieniem problemu zamienności (ang. *trade-off*);
- tańsze leczenie przekładające się na mniejszą skuteczność medyczną, a więc niższe koszty bezpośrednie (korzyść z punktu widzenia okresu krótkiego) oznacza dłuższą absencję, w tym także opiekunów nieformalnych, większą liczbę osób niezdolnych do pracy oraz więcej przedwczesnych zgonów, a więc wyższe koszty pośrednie (stratę z punktu widzenia okresu długiego);
- koszty pośrednie są zdecydowanie wyższe od bezpośrednich, a więc rachunek ekonomiczny pokazuje, że jest to strata dla gospodarki i całego społeczeństwa także zmniejszająca zasoby na leczenie chorych (*Nojszewska 2016*).

We wnioskach podkreślano rolę właściwej polityki zdrowotnej, którą należy prowadzić z perspektywy społecznej, w perspektywie długofalowej. Według autorów analizy podejmowanie decyzji jedynie z perspektywy płatnika i to w krótkim okresie, skutkuje dążeniem do minimalizacji bieżących wydatków na leczenie, czyli kosztów bezpośrednich, co doprowadza do dynamicznego wzrostu kosztów gospodarczych, które, jak wynika z obliczeń, stanowią wielokrotność samych kosztów leczenia. Poza uwzględnionymi w analizie kosztami wymiernymi należy także mieć na uwadze konieczność ograniczania cierpienia chorych i ich rodzin (*Nojszewska 2016*).

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Analizując obciążenie społeczno-ekonomiczne wynikające z chorobowości raka piersi należy również uwzględnić utratę jakości życia pacjentek jaką niesie ze sobą analizowana jednostka chorobowa. Wysokie wskaźniki epidemiologiczne związane są ze znacznym lękiem odczuwanym przez kobiety, również te których stan zdrowia pozostaje dobry (*Perry 2007*). Badania przekrojowe pokazują, że około

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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)*. Z tego względu szczególnie istotne u chorych z rakiem w stadium zaawansowanym jest stosowanie leczenia charakteryzującego się możliwie niską toksycznością, umożliwiającą wydłużanie przeżycia bez pogorszenia jakości życia pacjentek związanego z działaniami niepożądanymi.

W badaniu *Hsu 2013* oceniano wskaźniki jakości życia u pacjentek z miejscowym rakiem piersi (T1-3, N0-1, M0) oraz ich zmianę w trakcie terapii oraz po leczeniu. Jako grupę kontrolną uwzględniono kobiety zgłaszające się do badań mammograficznych, u których nie zdiagnozowano nowotworu gruczołu piersiowego. Wykazano poprawę jakości życia poddanych leczeniu pacjentek wraz z upływem czasu oraz odnotowano szybki powrót do aktywności zawodowej. Porównanie z grupą kontrolną zaś dowiodło, że funkcjonowanie społeczne oraz osobiste kobiet, które przeszły leczenie onkologiczne pozostaje zbliżone do populacji ogólnej. Obserwowano jedynie różnice w sferze kognitywnej oraz finansowej, uzyskując niższe wyniki dla pacjentek dotkniętych rakiem piersi (*Hsu 2013*). Warto zauważyć, że grupą badaną w cytowanej pracy stanowią kobiety z niezaawansowanym nowotworem piersi, większość z nich poddano leczeniu oszczędzającemu gruczoł piersiowy.

Inną metodą leczenia raka piersi jest mastektomia, która wywiera znamieny wpływ na życie pacjentek – powodując obniżenie jakości życia w wymiarze nie tylko fizyczności, ale również w sferze emocjonalnej oraz wpływa na sposób pełnienia ról społecznych. Z badania oceniającego jakość życia kobiet po zabiegu amputacji piersi wynika, że 57,1% z nich nie powróciła do pracy zawodowej po mastektomii, zaś 55,7% ankietowanych nie udało się osiągnąć pełnej sprawności fizycznej (*Musiał 2013*). Biorąc udział w badaniu kobiety najwyżej oceniły jakość życia w sferze fizycznej, najniżej zaś w dziedzinie psychologicznej. Obniżenie jakości życia wiązało się z lękiem przed przedwczesną śmiercią, mniejszą sprawnością fizyczną, obawą o swoje zdrowie, uczuciem skrępowania przed znajomymi, partnerem i dziećmi, brakiem możliwości zarobienia pieniędzy, niższym poziomem dochodów czy też niższym statusem społecznym. Warto zauważyć, że cytowane badanie przeprowadzone zostało w grupie pacjentek zrzeszonych w klubie Amazonek. Można więc sądzić, że doświadczyły one większego wsparcia instytucjonalnego niż ogólna populacja chorych po mastektomii (*Musiał 2013*).

Na podstawie przytoczonych prac można wysunąć wniosek, że zastosowanie skutecznego leczenia, zwłaszcza oszczędzającego pozwala na utrzymanie jakości życia pacjentek na porównywalnym z populacją ogólną poziomie. Niezwykle istotnym wydaje się dążenie do zabiegów operacyjnych o jak najmniejszej rozległości.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Skutkiem długoterminowym związanym z chorobowością raka piersi jest obniżenie płodności związane z analizowanym schorzeniem czy też jego procesem terapeutycznym, a szacunkowo w krajach zachodnich 6-7% kobiet diagnozowanych jest przed 40 rokiem życia (*Christinat 2012*). Stres związany z chorobą, objawy lękowe wynikające z sytuacją, w której znalazły się chore czy też zaburzenia obrazu własnej tożsamości płciowej mogą mieć istotny wpływ na decyzję o macierzyństwie w wieku późniejszym. Wstępne wyniki badania *Helping Ourselves, Helping Others HOHO: The Young Women's Breast Cancer Study* wykazały, iż jedynie połowa ankietowanych rozważała macierzyństwo po zakończeniu leczenia raka piersi. Co więcej stosowana chemioterapia wiąże się z ryzykiem wtórnego braku miesiączki, zależnym od wielu czynników (takich jak wiek, tryb życia, stosowany schemat leczenia, czas trwania leczenia czy też czynniki osobnicze chorych). Przykładowo zastosowanie 6 cykli FEC u kobiet poniżej 40 roku życia wiąże się z 38% ryzykiem wtórnego braku miesiączki. Część retrospektywnych badań klinicznych wykazało również wzrost ryzyka poronienia, porodu przedwczesnego czy też niskiej masy urodzeniowej płodu u chorych leczonych z powodu raka piersi w okresie przedkonceptyjnym. Leczenie onkologiczne w przypadku raka piersi może również prowadzić do przedwczesnej menopauzy, która rzutuje na jakość życia pacjentek oraz ogranicza ich płodność (*Christinat 2012*).

2.9 Leczenie wczesnego raka piersi

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*).

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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 wycięcia 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 (neoadiuwantowym). 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 położenia 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 (SLNB, 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 SLNB, 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 alterna-

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

tywą 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 z rakiem HER2-dodatniego wskazane jest zastosowanie chemioterapii w połączeniu z leczeniem celowanym anty-HER2 (+/- HT, w zależności od stanu receptorów hormonalnych). Szczegółowo zasady prowadzenia systemowego leczenia okołooperacyjnego, w tym adiuwantowego, u chorych na wczesnego raka HER2-dodatniego opisano w kolejnym rozdziale, w oparciu o polskie, międzynarodowe i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej.

2.10 Ocena odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe

Jednym z podstawowych kryteriów definiujących docelową populację chorych, które będą kwalifikowane do leczenia adiuwantowego koniugatem trastuzumab emtanzyna stanowi

- czyli obecność inwazyjnej choroby resztkowej (RD, ang. *residual disease*) w pier-

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

si lub węzłach chłonnych po leczeniu neoadiuwantowym (pełne kryteria kwalifikacji – patrz: Załącznik 10.5).

Raport patologiczny w przypadku wycięcia inwazyjnego raka piersi obejmuje takie elementy, jak wynik badania makroskopowego i mikroskopowego, ocena marginesów chirurgicznych i stanu węzłów chłonnych, ocena w klasyfikacji pTNM i wynikający z niej stopień zaawansowania oraz wynik oceny markerów czynników predykcyjnych i prognostycznych (Tabela 16, wg *Jassem 2018*).

Tabela 16. Elementy raportu patomorfologicznego z wycięcia naciekającego raka piersi (*Jassem 2018*).

Raport patomorfologiczny z wycięcia raka naciekającego	
1. Rodzaj materiału operacyjnego	
2. Procedura chirurgiczna	
3. Badanie makroskopowe	
4. Badanie mikroskopowe (cechy oceniane obowiązkowo)	<p>Typ histologiczny raka według klasyfikacji WHO 2012</p> <p>Stopień złośliwości histologicznej (wraz z punktami za elementy składowe jego oceny)</p> <p>Wymiary raka naciekającego</p> <p>Wieloogniskowość</p> <p>Swoiste narządowo cechy mikroskopowe istotne dla oceny pTNM określane wg VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (owrzodzenie, guzki satelitarne, naciek mięśnia piersiowego, naciek ściany klatki piersiowej, choroba Pageta)</p>
5. Marginesy chirurgiczne	
6. Inne swoiste narządowo cechy mikroskopowe (oceniane warunkowo)	<p>Zmiany towarzyszące (np. rak <i>in situ</i>)</p> <p>Ocena histologiczna brodawki piersiowej</p> <p><u>Ocena zmian po leczeniu przedoperacyjnym, komórkowość*</u></p> <p>pCR (całkowita odpowiedź patologiczna, ang. <i>pathologic Complete Response</i>)</p> <p>pPR (częściowa odpowiedź patologiczna, ang. <i>pathologic Partial Response</i>)</p> <p>pNR (brak odpowiedzi patologicznej, ang. <i>pathologic Non-Response</i>)</p>
7. Stan węzłów chłonnych	<p>Liczba ocenionych węzłów chłonnych</p> <p>Liczba ocenionych wartowniczych węzłów chłonnych</p> <p>Liczba węzłów chłonnych z makroprzerzutami, mikroprzerzutami, izolowanymi komórkami raka, średnica największego z przerzutów</p> <p>Obecność naciekania nowotworowego tkanki tłuszczowej wokół węzłów</p>
8. pTNM i wynikający z niego stopień zaawansowania (S, Stage), podtypy (w przypadku pierwotnego leczenia chirurgicznego). Jeśli zabieg chirurgiczny poprzedzało systemowe leczenie, w pooperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania należy podać cechę γ (ypTNM).	
9. Markery czynników predykcyjnych i prognostycznych	<p>Receptory estrogenowe (ER)</p> <p>Receptory progesteronowe (PgR)</p> <p>HER2/neu IHC</p>

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Raport patomorfologiczny z wycięcia raka naciekającego

	HER2/neu FISH
	Ki67
10. Podtypy biologiczne nacieka- jącego raka piersi (dla raka bez specjalnego typu i raka zraziko- wego)	Luminalny A Luminalny B (HER2-ujemny) Luminalny B (HER2-dodatni) HER2-dodatni (nieluminalny) Przewodowy trójjemny
11. Podtypy biologiczne nacieka- jącego raka piersi (specjalne typy raka piersi)	Hormonozależne Hormononiezależne

* W przypadku pacjentek po przedoperacyjnym leczeniu systemowym.

Jeśli zabieg chirurgiczny poprzedzało leczenie systemowe (neoadiuwant), w pooperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania należy podać cechę y (ypTNM) (*Jassem 2018*). Ocena ypT0 oznacza całkowitą odpowiedź patologiczną na leczenie systemowe w piersi (odpowiedź guza pierwotnego; w przypadku obecności wyłącznie raka *in situ*: ypT0/is), natomiast ypN0 - brak zajęcia węzłów chłonnych po leczeniu neoadiuwantowym. Ocena ypTNM nie pozwala jednak na rozróżnienie pomiędzy chorymi, u których zmiana lub przerzut w węzle chłonny były obecne przed leczeniem systemowym i odpowiedziały na zastosowane leczenie, a pacjentkami, u których guz pierwotny lub przerzut w węzle chłonny nie były obecne wyjściowo (i stan ten nie uległ zmianie do momentu leczenia operacyjnego; *Pinder 2007*). W związku z tym w przypadku pacjentek, które otrzymały przedoperacyjne leczenie systemowe raport patomorfologiczny zawiera dodatkowo ocenę odpowiedzi na leczenie, polegającą na określeniu stopnia remisji guza w gruczole piersiowym oraz węzłach chłonnych.

System oceny odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe powinien uwzględniać szczegółową ocenę raka naciekającego, raka *in situ* i zmian w węzłach chłonnych po leczeniu (*Jassem 2018*). Najczęściej stosowane są systemy oceny według Pinder i RCB (*Residual Cancer Burden*; kalkulator dostępny online na stronie MDACC: <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3> [ostatni dostęp w dniu 03.01.2020]). W tabeli przedstawiono system oceny odpowiedzi wg Pinder (*Pinder 2007*, za: *Jassem 2018*).

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoidy i lek anty-HER2

Tabela 17. Ocena odpowiedzi na leczenie systemowe w raku piersi według Pinder (*Pinder 2007, za: Jassem 2018*).

Ocena odpowiedzi na leczenie systemowe wg Pinder	
Pierś	
1.	Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR): (1) bez resztkowego raka lub (2) bez resztkowego raka naciekającego, ale z obecnością raka <i>in situ</i>
2.	Częściowa odpowiedź patologiczna (pPR): (1) minimalna choroba resztkowa (< 10% nowotworu resztkowego) lub (2) odpowiedź z obecnością 10–50% przetrwałego utkania raka lub (3) > 50% przetrwałego utkania raka z obecnymi cechami uszkodzenia po leczeniu
3.	Bez cech odpowiedzi na leczenie (pNR)
Węzły chłonne	
1.	Bez przerzutów i bez zmian związanych z leczeniem
2.	Bez przerzutów, ale widoczne cechy odpowiedzi na leczenie
3.	Obecne przerzuty, ale z cechami odpowiedzi na leczenie
4.	Obecne przerzuty i bez cech odpowiedzi na leczenie

Ponadto, ze względu na zróżnicowanie systemów stosowanych w ocenie odpowiedzi na leczenie neo-adiuwantowe, Europejska Agencja ds. Leków (EMA - *European Medicines Agency*) oraz Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. *U. S. Food And Drug Administration*) sformułowały zalecenia dotyczące definicji całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR, ang. *pathologic Complete Response*), która powinna być stosowana w badaniach klinicznych mających stanowić podstawę rejestracji terapii neo-adiuwantowych dla chorych na raka piersi. Zgodnie z zaleceniami EMA i FDA punkt końcowy w postaci pCR powinien być zdefiniowany poprzez nieobecność inwazyjnego raka zarówno w piersi, jak i w węzłach chłonnych, dopuszczalna jest natomiast obecność raka *in situ* - ypT0/is ypN0 (EMA 2016, FDA 2014).

Wnioskowany program lekowy adresowany jest do chorych, u których

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

2.11 Wytyczne dotyczące leczenia adiuwantowego

W kolejnych podrozdziałach omówiono aktualne polskie, międzynarodowe i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia adiuwantowego chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dotyczących postępowania u pacjentek z obecną chorobą resztkową po leczeniu neoadiuwantowym.

W wyniku przeszukiwania portali internetowych krajowych i zagranicznych towarzystw naukowych w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia raka piersi odnaleziono zalecenia następujących towarzystw naukowych i/lub zespołów eksperckich (stan na dzień 12 grudnia 2019 r.):

- Polska: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) – 2018 r. (*Jassem 2018*).
- Międzynarodowe:
 - *St Gallen International Consensus Guideline* – 2019 r. (*Burstein 2019*);
 - *European Society of Medical Oncology (ESMO)* – 2019 r. (*Cardoso 2019*).
- Zagraniczne – krajowe (od najbardziej aktualnych):
 - USA: *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* – wrzesień 2019 r. (wersja 3.2019; *NCCN 2019*);
 - Niemcy: *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Breast Committee* – marzec 2019 r. (wersja 2019.1; *AGO 2019a, AGO 2019b, Ditsch 2019*);
 - Hiszpania: *Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM), Spanish Collaborative Group for the Study, treatment and other experimental strategies in solid tumors (SOLTI)* – 2018 r. (*Ayala de la Peña 2019*);
 - USA: *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* – sierpień 2018 r. (*Denduluri 2018*).

W przeglądzie uwzględniono wytyczne międzynarodowe – światowe i europejskie oraz z poszczególnych krajów Europy lub Ameryki Północnej. Wyszukiwanie ograniczono do najnowszych publikacji, wydanych w latach 2017-2019 r. Za publikacjami źródłowymi, w przeglądzie wytycznych zawarto informacje dotyczące siły rekomendacji i jakości dowodów naukowych. Klasyfikacje siły wytycznych i poziomu dowodów naukowych stosowane w poszczególnych wytycznych opisano w załączniku (10.1).

2.11.1 Wytyczne kliniczne krajowe (PTOK 2018)

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 z rakiem piersi systemowego leczenia okołoperacyjnego podejmowana jest na podstawie oceny ryzyka nawrotu, potencjalnej wrażliwości na określony rodzaj leczenia oraz korzyści wynikających 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 stosować chemioterapię (CHT) w skojarzeniu z leczeniem anty-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 (Rycina 1).

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*).

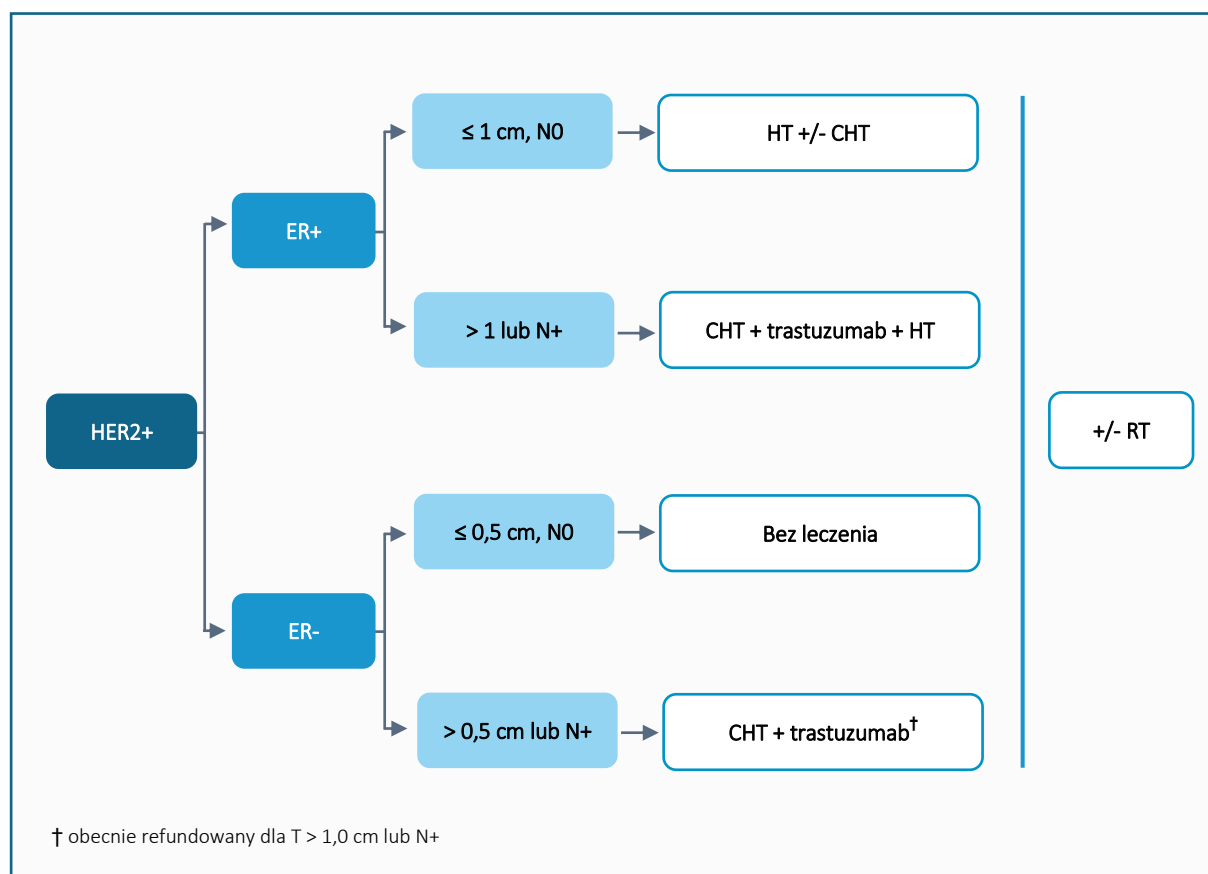
W okołoperacyjnym leczeniu pacjentek z cechą HER2 zaleca się kojarzenie CHT z **trastuzumabem stosowanym przez rok**, jeżeli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia działań niepożądanych o istotnym klinicznie znaczeniu (I, A). Trastuzumab należy podawać dożylnie co 3 tygodnie (w dawce nasycającej 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 kardi toksyczności, 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 z rakiem piersi z cechą HER2+ z grup najniższego ryzyka (guz 1 – < 2 cm,

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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).

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



Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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

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

Tabela 18. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu okołoperacyjnym HER2-dodatniego raka piersi (*Jassem 2018*).

Schemat chemioterapii
<p>AC† → T+H DOX 60 mg/m² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m² i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie DXL 75–100 mg/m² 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)</p>
<p>AC† → P+H DOX 60 mg/m² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m² i.v. dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m² 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)</p>
<p>TCH DXL 75 mg/m² 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)</p>
<p>PCH** PXL 80 mg/m² i.v. dzień 1., 8., 15. KBPL AUC 2 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)</p>
<p>PH*** PXL 80 mg/m² co tydzień przez 12 tygodni równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg i.v. dzień 1. (trastuzumab łącznie przez rok)</p>
<p>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;</p>

2.11.2 Wytyczne kliniczne międzynarodowe i zagraniczne

2.11.2.1 *St Gallen International Consensus Guideline (2019)*

W międzynarodowych wytycznych z 2019 roku, bazujących na rekomendacjach uzgodnionych podczas konferencji w St Gallen, w prowadzonej dyskusji paneliści uznali fakt, że w przypadku wielu pacjentek wpływ leczenia adiuwantowego (lub stosowania się do określonych wytycznych) może w niewielkim stopniu modyfikować ryzyko wznowy lub zgonu; z tego względu uczestnicy panelu eksperckiego za-

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

chęcią klinicystów i pacjentki do rutynowego uwzględniania dyskusji na temat wielkości oczekiwanej korzyści, jako elementu planowania terapii.

Podstawową zasadą systemowego leczenia wczesnego raka HER2-dodatniego jest łączenie terapii anty-HER2 z chemioterapią w leczeniu neo/adiuwantowym. W leczeniu raka HER2+ w stadium zaawansowania II lub III paneliści jako podejście preferowane wskazali 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-dodatniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Leczenie systemowe zalecane u chorych z rakiem HER2-dodatnim (na podst. *St Gal-len 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 neoadiuwant • AC → TH (+/-P) lub TCbH (+/- P) • neratynib w guzach N2*, ER+, u chorych, u których nie zastosowano P
	IIB (N+)	
III		
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 członkowie panelu eksperckiego w większości, jako terapię preferowaną, wskazywali **chemioterapię opartą na antracyklinie, leku alkilującym i taksoidzie w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem** – w adiuwancie lub neoadiuwancie; jakkolwiek wielu panelistów często ordynuje 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 adiuwantowym rekomenduje się rozważenie dodania tego leku do trastuzumabu u chorych z rakiem HER2+ w stopniu II lub III.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Ponadto w przypadku chorych z rakiem HER2+ ER+ z zajęтыми węzłami chłonnymi, zwłaszcza z zajęciem 4 lub więcej węzłów chłonnych, panel ekspertów rekomenduje 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.

Jeżeli po neoadiuwantowym leczeniu systemowym HER2-dodatniego raka piersi z udziałem trastuzumabu lub trastuzumabu i pertuzumabu stwierdzana jest obecność inwazyjnej choroby resztkowej, w leczeniu adiuwantowym zalecane jest zastosowanie **koniugatu trastuzumab emtanzyna**. Natomiast pacjentki uzyskujące całkowitą odpowiedź patologiczną na leczenie neoadiuwantowe w adiuwancie powinny **kontynuować trastuzumab lub trastuzumab z pertuzumabem** – zgodnie z leczeniem anti-HER2 zastosowanym przedoperacyjnie.

W zestawieniu znaczących postępów naukowych i klinicznych, do których doszło w 2-letnim okresie, jaki upłynął od poprzednich rekomendacji St Gallen (2017), wymieniono m.in. wykazanie w badaniu KATHERINE skuteczności koniugatu trastuzumab emtanzyna w adiuwancie u pacjentek z chorobą resztkową po leczeniu neoadiuwantowym. Pozostałe nowe, istotne dowody naukowe dotyczące leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi wskazane przez autorów cytowanych wytycznych dotyczyły zmniejszonego ryzyka wznowy HER2-dodatniego raka piersi w wyniku dodania pertuzumabu do adiuwantowego leczenia trastuzumabem (badanie APHINITY), niższej skuteczności skróconego (6 mies.) leczenia trastuzumabem w porównaniu do terapii rocznej (badanie PERSEPHONE) oraz braku skuteczności adiuwantowego leczenia trastuzumabem u chorych z ekspresją HER2 1+ lub 2+ lecz ujemnym wynikiem badania FISH (badanie NSABP B-47).

2.11.2.1 *European Society of Medical Oncology (2019)*

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESMO (Cardoso 2019) decyzja dotycząca zastosowania systemowego leczenia (neo)adiuwantowego w leczeniu wczesnego raka piersi powinna 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 neoadiuwantowych wynika, że największą chemiowrażliwością charakteryzują się raki HER2-dodatnie (pod warunkiem skojarzenia leczenia cytotoksycznego z terapią anti-HER2) i potrójnie ujemne.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anti-HER2

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

Chore z rakiem HER2-dodatnim powinny otrzymywać CHT oraz leczenie anty-HER2, z wyjątkiem przypadków o bardzo niskim ryzyku wznowy, takich jak rak w stadium T1aN0 [I, A]. Chore z rakiem luminałnym B HER2-dodatnim 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*).

CHT 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 taksoidów [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 adiuwantowego [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)adiuwantowe **trastuzumabem** jest wysoce skuteczne i powinno być stosowane u wszystkich chorych z rakiem 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 z rakiem HER2+ standardem pozostaje **roczne leczenie (neo)adiuwantowe trastuzumabem** [I, A]. Skrócenie czasu

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

leczenia trastuzumabem do 6 miesięcy można rozważać wyłącznie u wybranych pacjentek z niskim ryzykiem wznowy, u których zastosowano CHT opartą na antracyklinach/taksoidach [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 taksoidami), przy czym podawanie jednocześnie trastuzumabu z CHT jest skuteczniejsze niż podawanie sekwencyjne [I, A]. Przed rozpoczęciem 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 neoadiuwancie** [II, B]. W leczeniu adiuwantowym 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 neoadiuwantowym, 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 neoadiuwantowej skojarzonej z leczeniem anty-HER2, zamiast trastuzumabu w adiuwancie należy zastosować **adiuwantowo 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-MCBS v1.1 score: A] (*Cardoso 2019*).

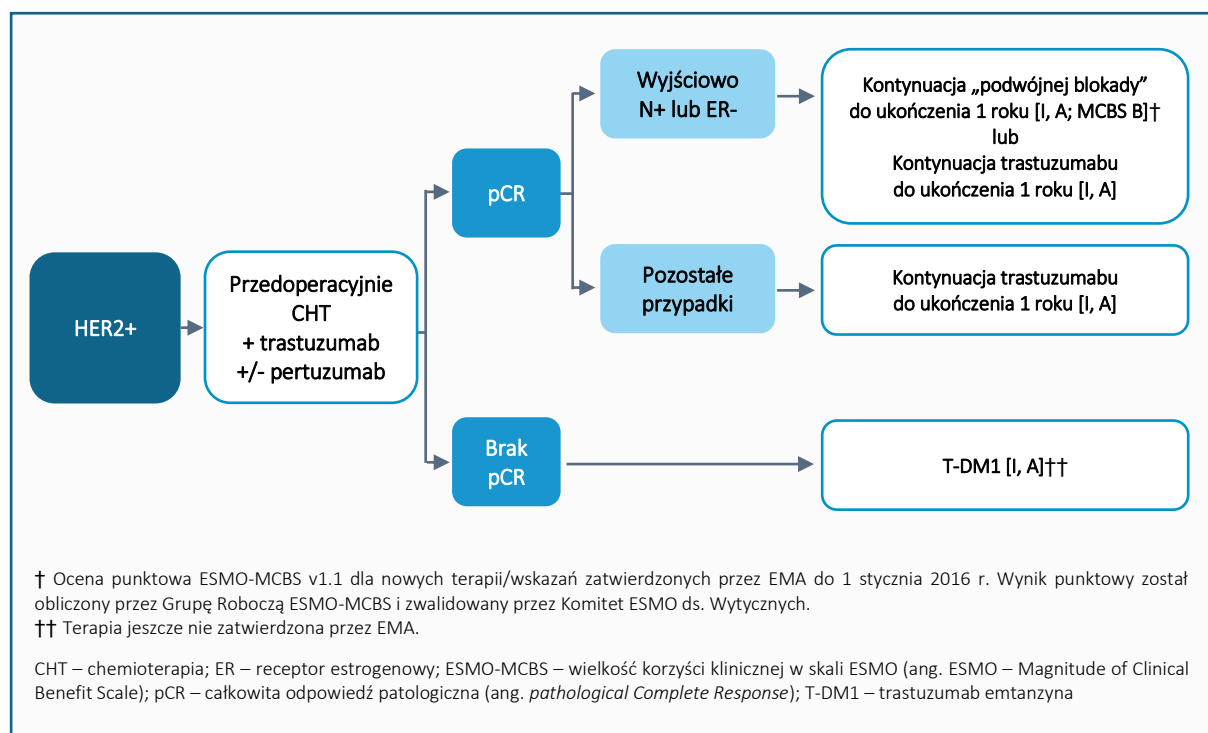
Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Ponadto ESMO zaleca, aby u chorych na guza miejscowo zaawansowanego oraz z dużym guzem operacyjnym, w szczególności jeżeli ze względu na rozmiar guza wymagana jest amputacja piersi, w celu zmniejszenia rozmiaru guza stosować leczenie systemowe przedoperacyjnie (neoadiuwant) [I, A]. Postępowanie takie powinno być również rozważone u wszystkich pacjentek z guzem > 2 cm, u których konieczne jest zastosowanie chemioterapii – w szczególności u chorych z rakiem potrójnie ujemnym i HER2-dodatnim [I, B]. Wybór leków i schematów lekowych do leczenia przedoperacyjnego dokonywany jest zgodnie z zasadami tożsamymi do zasad obowiązujących w leczeniu adiuwantowym [I, A]. W przypadku podjęcia systemowego leczenia przedoperacyjnego cała chemioterapia powinna być podana przed operacją [I, B] (Cardoso 2019).

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).



Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

2.11.2.2 National Comprehensive Cancer Network (2019)

W wytycznych NCCN (wersja 3.2019; NCCN 2019) zaznaczono, że badania z randomizacją wskazują na taką samą skuteczność chemioterapii podawanej przed i po operacji. Niemniej neoadiuwant może doprowadzić do operacyjności guzy wyjściowo nieoperacyjne, daje też potencjalne korzyści w przypadku guzów operacyjnych, w postaci możliwości przeprowadzenia leczenia oszczędzającego piersi, ograniczenia rozległości wycięcia węzłów chłonnych, możliwości obserwacji odpowiedzi klinicznej i patologicznej na zastosowane leczenie systemowe – i dzięki temu dokonania indywidualnej prognozy (zwłaszcza u chorych z rakiem potrójnie ujemnym i HER2-dodatnim). U chorych z rakiem HER2-dodatnim lub potrójnie ujemnym ocena odpowiedzi na neoadiuwant umożliwia także modyfikację lub dodanie adiuwantu w przypadku obecności choroby resztkowej. W związku z tym wg NCCN chore na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego powinny otrzymywać **przedoperacyjne leczenie systemowe z udziałem trastuzumabu** przez ≥ 9 tygodni; a chore z guzem o cechach $\geq T2$ lub $\geq N1$ mogą także otrzymać **przedoperacyjne leczenie systemowe z udziałem pertuzumabu**.

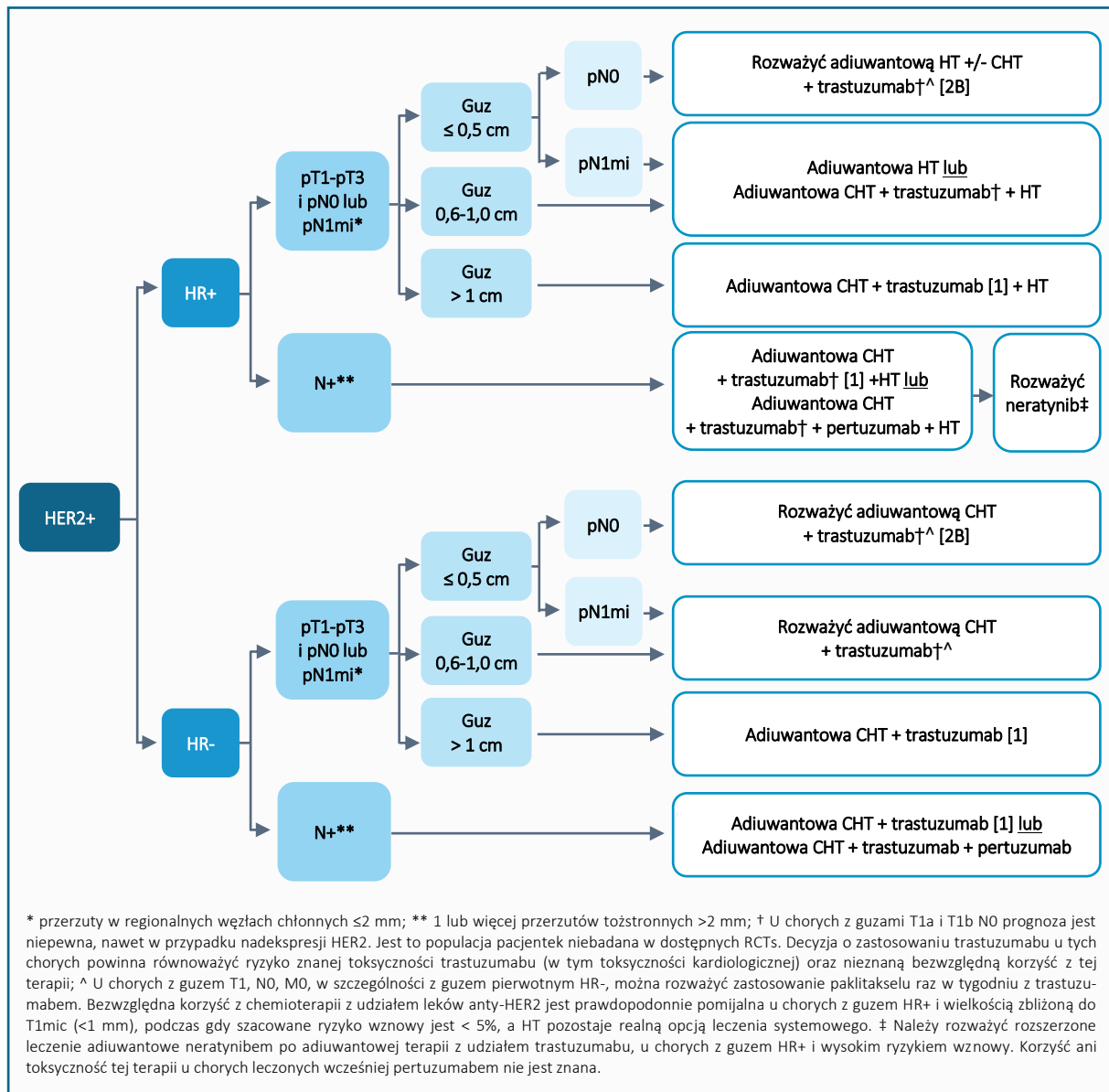
Jednocześnie podkreślono, że nie wszystkie pacjentki są kandydatkami do przedoperacyjnego leczenia systemowego i krytyczne znaczenie w procesie decyzyjnym ma dokonanie właściwej oceny stadium zaawansowania klinicznego przed jego rozpoczęciem. Niewłaściwa kwalifikacja do leczenia przedoperacyjnego związana jest bowiem z ryzykiem nadmiernego leczenia systemowego (jeżeli przeszacowano stadium zaawansowania klinicznego), nadmiernego ograniczenia leczenia lokoregionalnego (jeżeli niedoszacowano stadium zaawansowania klinicznego) oraz z ryzykiem progresji raka w trakcie leczenia neoadiuwantowego. Zgodnie z zaleceniami NCCN kandydatkami do przedoperacyjnego leczenia systemowego są pacjentki: (1) z guzem pierwotnie nieoperacyjnym - IBC, z cechą N2 z masywnym zajęciem lub tworzeniem pakietów pachowych węzłów chłonnych, z cechą N3 lub T4 oraz (2) z guzem pierwotnie operacyjnym - guzy duże w stosunku do rozmiaru piersi u pacjentek preferujących leczenie oszczędzające, zajęte węzły chłonne jeżeli prawdopodobne jest ustąpienie choroby w węzłach chłonnych po neoadiuwancie. Natomiast do leczenia neoadiuwantowego nie powinny być kwalifikowane pacjentki z rozległą chorobą *in situ* przy niezdefiniowanym zasięgu raka inwazyjnego, z nieostro odgraniczonym guzem a także chore z guzem niewyczuwalnym palpacyjnie lub niemożliwym do oceny klinicznej.

Zalecenia NCCN dotyczące leczenia adiuwantowego, 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.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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



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

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anti-HER2

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 adiuwantowego 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 z rakiem HER2-dodatnim postępowanie uzależniono od odpowiedzi na przeprowadzone leczenie neoadiuwantowe:

- brak choroby resztkowej: zalecana kontynuacja leczenia anty-HER2 **trastuzumabem, do dopełnienia 1 roku** terapii [kategoria 1] +/- **pertuzumab** [kategoria 2A]; u chorych z rakiem 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 koniugatem trastuzumab emtanzyna);
- choroba resztkowa: zalecane leczenie **koniugatem trastuzumab emtanzyna** [kategoria 1] w monoterapii, przez 14 cykli; w przypadku konieczności przerwania leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna 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** (neoadiuwant). 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 adiuwantowym (a także neoadiuwantowym) leczeniu chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi zestawiono w tabeli.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 20. Schematy leczenia adiuwantowego 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 + pertuzumab)
Paklitaksel + trastuzumab ^{†^}
TCH (docetaksel/karboplatyna/ trastuzumab [†])
TCH (docetaksel/karboplatyna/ trastuzumab [†]) + pertuzumab
<u>Brak obecności choroby resztkowej po neoadiuwancie lub nie zastosowano neoadiuwantu:</u> ukończenie rocznej terapii anti-HER2 trastuzumabem [†] [1] +/- pertuzumab [‡]
<u>Choroba resztkowa po neoadiuwancie:</u> trastuzumab emtanzyna [1] (14 cykli) w monoterapii; <u>jeżeli przerwano podawanie koniugatu trastuzumab emtanzyna 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 adiuwantowego ze względu na choroby współistniejące;

‡ u chorych z rakiem HR+ z ryzykiem wznowy ocenianym jako wysokie należy rozważyć rozszerzenie leczenia adiuwantowego z udziałem trastuzumabu o **neratynib**; korzyści i toksyczność ze stosowania neratynibu u pacjentek leczonych wcześniej pertuzumabem lub koniugatem trastuzumab emtanzyna 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 neoadiuwantowym (zalecane zastosowanie **koniugatu trastuzumab emtanzyna** 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 neoadiuwantowe, a adiuwantowe leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna musiało zostać przerwane z powodu toksyczności, zalecana jest kontynuacja pooperacyjnego leczenia anti-HER2 trastuzumabem +/- pertu-

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anti-HER2

zumab. Dodatkowo u chorych z rakiem HR+ z wysokim ryzykiem wznowy należy rozważyć rozszerzenie leczenia adiuwantowego o **neratynib** (po ukończeniu terapii adiuwantowej z udziałem trastuzumabu).

2.11.2.3 AGO Breast Committee (2019)

W wytycznych niemieckiego towarzystwa naukowego AGO dotyczących leczenia adiuwantowego wczesnego raka piersi (wersja 2019.1; *AGO 2019a*, *AGO 2019b*, *Ditsch 2019*) zaznaczono, że u pacjentek ze wskazaniami do chemioterapii, bez względu na podtyp nowotworu, preferowane powinno być przedoperacyjne leczenie systemowe (neoadiuwant). U chorych z rakiem HER2-dodatnim rekomendowaną opcją leczenia systemowego jest **trastuzumab**; a u chorych z wysokim ryzykiem wznowy – **trastuzumab z pertuzumabem w neoadiuwancie**, ze względu na wykazaną poprawę przeżycia bez choroby inwazyjnej [AGO ++] (*AGO 2019b*, *Ditsch 2019*). Zalecane schematy chemioterapii u chorych z rakiem HER2-dodatnim to: sekwencyjne podawanie schematów opartych na antracyklinach/taksoidach i schematów skojarzonych taksoid + terapia anty-HER2 [AGO ++]; schematy bez udziału antracyklin, oparte na związkach platyny [AGO +] oraz schematy bez udziału antracyklin, oparte na taksoidach [AGO +] (*AGO 2019b*).

W odniesieniu do zalecanego, **adiuwantowego** stosowania **trastuzumabu** [LoE 1a, GR A, AGO ++], **do-danie 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 1b², GR B, AGO +]. Kojarzenie trastuzumabu z pertuzumabem nie jest natomiast zalecane w rutynowej praktyce klinicznej u chorych z rakiem hormonowrażliwym (HR-), bez zajęcia węzłów chłonnych (N-) [LoE 1b, GR B, AGO +/-]. Stosowanie **trastuzumabu w adiuwancie** 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 **adiuwantowej 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 trastuzuma-

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

bem 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 **adiuwantowego 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, pNO [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 +].

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

AGO **nie zaleca** stosowania w leczeniu adiuwantowym innych leków ukierunkowanych molekularnie, tj.: lapatynibu [LoE 1b, GR B, AGO -] - także lapatynibu w opóźnionym leczeniu adiuwantowym (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 adiuwantowego chorych, które otrzymały uprzednio systemowe leczenie przedoperacyjne – tj. leczenia postneoadiuwantowego (ang. *postneoadjuvant therapy*). **W leczeniu postneoadiuwantowym** chorych z rakiem HER2-dodatnim AGO zaleca, w zależności od odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe (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: **koniugat trastuzumab emtanzyna (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 +/-].

2.11.2.4 *Spanish Breast Cancer Research Group, Spanish Collaborative Group for the study, treatment and other experimental strategies in solid tumors (2018)*

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 z rakiem HER2-dodatnim.

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

- dodanie **trastuzumabu** do chemioterapii w leczeniu **adiuwantowym** jest zalecane u chorych z rakiem HER2-dodatnim 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 **trastuzumabu** do chemioterapii w leczeniu **adiuwantowym** powinno być rozważone także u większości chorych z rakiem HER2-dodatnim bez zajęcia węzłów chłonnych, z guzem o wielkości 0,5-1,0 cm [II, B];
- preferowanymi schematami leczenia adiuwantowego 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 z rakiem HER2-dodatnim obciążonych wysokim ryzykiem wznowy (rak z zajęciem węzłów chłonnych i/lub bez ekspresji receptorów hormonalnych) można rozważyć zastosowanie **adiuwantowo „podwójnej blokady HER2”** trastuzumabem i pertuzumabem w 18 cyklach; u pacjentek, które zostały poddane leczeniu neoadiuwantowemu **podawanie pertuzumabu może być kontynuowane po leczeniu operacyjnym do 18 cykli łącznie** [I, B];

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

- u chorych z rakiem HER2-dodatnim z zajęciem węzłów chłonnych i ekspresją receptorów hormonalnych można rozważyć, po rocznej terapii trastuzumabem, przedłużone leczenie adiuwantowe **neratynibem** [I, B];
- u chorych z rakiem HER2-dodatnim, ze wskazaniami do leczenia **neoadiuwantowego** (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 neoadiuwant).

2.11.2.5 American Society of Clinical Oncology (2018)

Wytyczne ASCO z 2018 roku (*Denduluri 2018*) zawierają aktualizację kluczowych rekomendacji odnośnie wyboru optymalnego leczenia adiuwantowego – 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 adiuwantowym pacjentek z rozpoznaniem wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi ASCO zaleca (rekomendacje utrzymane z 2016 roku):

- stosowanie adiuwantowego leczenia **trastuzumabem** wyłącznie u chorych z rakiem HER2-dodatnim, 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 z rakiem piersi HER2-dodatnim 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 adiuwantowej; 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-

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

trastuzumab w porównaniu do schematu doksorubicyna-cyklofosfamid -> docetaksel-trastuzumab; schemat docetaksel-karboplatyna-trastuzumab jest rekomendowany u chorych ze zwiększonym ryzykiem kardiotoxyczności; 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 kardiotoxyczności;

- stosowanie ogółem **rocznej terapii adiuwantowej 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 z rakiem HER2-dodatnim:

- 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 z rakiem z zajęciem węzłów chłonnych (z uwagi na brak istotności bezwzględnej korzyści u chorych z rakiem 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 neoadiuwancie i uzyskały całkowitą odpowiedź patologiczną;
- klinicyści mogą stosować **przedłużone leczenie adiuwantowe 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 z rakiem 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 dostęp-

ne dane dotyczące dodanej korzyści ze stosowania neratynibu o chorych leczonych uprzednio także pertuzumabem w terapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej.

2.11.3 Podsumowanie przeglądu wytycznych klinicznych

W przeglądzie wytycznych klinicznych leczenia adiuwantowego 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 – GEI-CAM/SOLTI (2018). W dokumentach włączonych do przeglądu poszukiwano zaleceń dotyczących leczenia pooperacyjnego (adiuwantu), w tym także u chorych, u których leczenie systemowe prowadzono już przed operacją i jest kontynuowane pooperacyjnie (postneoadiuwant).

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 rutynowo, z wyłączeniem przypadków bardzo niskiego ryzyka wznowy (małe guzy, do 0,5 lub 1 cm, przy wolnych węzłach chłonnych), gdzie decyzje powinny być podejmowane indywidualnie (przy czym decyzje mogą być również modyfikowane warunkami 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 gremia naukowe dopuszczają rozważenie skrócenia tej terapii do 6 miesięcy w wybranych przypadkach pacjentek z niższym ryzykiem wznowy, natomiast dłuższa, 2-letnia terapia nie jest zalecana.

Ponadto we wszystkich wytycznych wydanych w 2019 roku (St Gallen 2019, ESMO 2019, NCCN 2019, AGO 2019) sformułowano **odrębne zalecenia w odniesieniu do subpopulacji chorych, u których leczenie radykalne rozpoczęto od leczenia neoadiuwantowego i następnie w ocenie patologicznej stwierdzono obecność choroby resztkowej** (RD – ang. *residual disease*). W takiej sytuacji postępowaniem z wyboru jest monoterapia **koniugatem trastuzumab emtanzyna**. Co istotne, w wytycznych, w których zalecenia opatrzone są oznaczeniem siły rekomendacji i/lub jakości dowodów naukowych, pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna w większości zostały sklasyfikowane jako zdecydowane/silne i/lub oparte na dowodach naukowych wysokiej jakości (ESMO – jakość dowodów I, kategoria rekomendacji A; NCCN – kategoria 1; AGO – poziom dowodów 1b, stopień rekomendacji B, siła rekomendacji +), pomimo, że w czasie formułowania cytowanych wytycznych produkt

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

lecniczy Kadcyła nie był jeszcze zatwierdzony przez EMA do stosowania w leczeniu adiuwantowym na terytorium UE.

Pozostałe pacjentki, tj. chore u których uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) na leczenie neoadiuwantowe (standardowo prowadzone z udziałem terapii anty-HER2), powinny po operacji (tj. w postneoadiuwancie) kontynuować terapię anty-HER2 zastosowaną przedoperacyjnie, tj. trastuzumab +/- pertuzumab, do dopełnienia roku leczenia anty-HER2. Dodatkowo w wytycznych ESMO podkreślono, że kontynuacja leczenia pertuzumabem po operacji u chorych z odpowiedzią na leczenie neoadiuwantowe powinna być podejmowana na podstawie oceny ryzyka wznowy w momencie rozpoznania, tj. powinna być ograniczona do pacjentek z wyjściowo wysokim ryzykiem wznowy.

Kluczowe zalecenia poszczególnych gremiów eksperckich dotyczące systemowego leczenia okołoperacyjnego (w tym adiuwantowego) u chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego, **z wyróżnieniem zaleceń dotyczących leczenia chorych z inwazyjną chorobą resztkową (brak pCR) po leczeniu neoadiuwantowym**, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia adiuwantowego chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi.

Organizacja, rok (kraj)	Kluczowe rekomendacje – leczenie adiuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [^]
Rekomendacje polskie	
PTOK 2018	<ul style="list-style-type: none"> • CHT + trastuzumab (przez rok) u większości chorych (tj. u chorych z rakiem ER+ z guzem > 1 cm lub N+ oraz u chorych z rakiem ER- z guzem > 0,5 cm* lub N+) • u chorych z rakiem ER+ z guzem ≤ 1 cm i N0 zalecane jest stosowanie hormonoterapii z lub bez chemioterapii • 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
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>pCR po neoadiuwancie</u>: kontynuacja leczenia anty-HER2 stosowanego przedoperacyjnie (trastuzumab +/- pertuzumab) • <u>guzy N2 (zajęcie ≥4 węzłów chłonnych), ER+</u>: jeżeli nie zastosowano pertuzumabu – przedłużone leczenie adiuwantowe neratynibem • <u>RD po neoadiuwancie</u>: trastuzumab emtanzyna
ESMO 2019	<ul style="list-style-type: none"> • standard leczenia anty-HER2 u większości chorych: roczne leczenie (neo)adiuwantowe trastuzumabem (niestosowanie lub skrócenie tej terapii można rozważyć wyłącznie u wybranych chorych z niskim ryzykiem wznowy) • decyzja dotycząca leczenia adiuwantowego zależna od wyjściowego zaawansowania nowotworu i/lub odpowiedzi na neoadiuwant: <ul style="list-style-type: none"> o <u>wyjściowo N+ lub ER- i pCR po neoadiuwancie</u>: trastuzumab +/- pertuzumab (kontynuacja) do 1 roku

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Organizacja, rok (kraj)	Kluczowe rekomendacje – leczenie adiuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [^]
	<ul style="list-style-type: none"> o <u>wyściowo NO ER+ i pCR po neoadiuwancji</u>: trastuzumab (kontynuacja) do 1 roku o <u>brak pCR po neoadiuwancji</u>: trastuzumab emtanzyna [I, A] • <u>wybrane pacjentki z wysokim ryzykiem wznowy</u>: przedłużony neoadiuwant neratynibem (o ile nie stosowano uprzednio podwójnej blokady)
Rekomendacje zagraniczne	
NCCN 2019 (USA)	<p>Leczenie adiuwantowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>guz > 1 cm i/lub N+</u>: adiuwantowa CHT + trastuzumab • <u>N+</u>: opcjonalnie adiuwantowa CHT + trastuzumab + pertuzumab • <u>HR+ N+</u>: po ukończeniu terapii adiuwantowej z udziałem trastuzumabu opcjonalnie neratynib • <u>pozostałe chore</u>: adiuwantowa CHT + trastuzumab do rozważenia <p>Leczenie postneoadiuwantowe – w zależności od odpowiedzi na neoadiuwant:</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) [kategoria 1]; jeżeli leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna 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 (Niemcy)	<p>Leczenie adiuwantowe:</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 neoadiuwancji • <u>N+ i/lub HR-</u>: adiuwant 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>: adiuwant 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 <p>Leczenie postneoadiuwantowe – w zależności od odpowiedzi na neoadiuwant 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) [LoE 1b; GR B; AGO +]; niezalecane rutynowe rozszerzanie adiuwantu o neratynib ani kontynuacji trastuzumabu z pertuzumabem
GEICAM/SOLTI 2018 (Hiszpania)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>N+ lub guz > 1 cm N-</u>: dodanie trastuzumabu do adiuwantowej CHT (standard: 12 mies.) • <u>guzy 0,5-1,0 cm N-</u>: rozważyć dodanie trastuzumabu do adiuwantowej CHT • <u>N+ i/lub HR-</u> (wysokie ryzyko wznowy): rozważyć adiuwant trastuzumab + pertuzumab (18 cykli); jeżeli trastuzumab + pertuzumab zastosowano w neoadiuwancji – leczenie może być kontynuowane po operacji (do 18 cykli łącznie) • <u>N+ i HR+</u>: po rocznej terapii trastuzumabem można rozważyć przedłużony adiuwant neratynibem • <u>chore ze wskazaniami do neoadiuwantu (guz > 2 cm i/lub N+)</u>: rozważyć trastuzumab + pertuzumab + CHT

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Organizacja, rok (kraj)	Kluczowe rekomendacje – leczenie adiuwantowe HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium [^]
ASCO 2018 (USA)	<p>W leczeniu adiuwantowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N+ lub guz > 1 cm N-: trastuzumab + CHT • guzy ≤ 1,0 cm N-: rozważyć trastuzumab • terapia trastuzumabem powinna trwać rok • opcja: dodanie pertuzumabu do trastuzumabu (rok terapii), preferencyjnie <u>u chorych z N+</u> • opcja: przedłużone leczenie adiuwantowe 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

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

2.12 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Uznany przełomem w leczeniu chorych z rozpoznaniem wysoce agresywnego podtypu raka piersi, jakim jest rak piersi HER2-dodatni było wprowadzenie do leczenia pierwszej terapii anty-HER2, trastuzumabu. Niemniej, pomimo istotnej poprawy skuteczności leczenia HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium, względem samej chemioterapii i leczenia lokoregionalnego, wciąż wysoki odsetek pacjentek doświadcza nawrotu choroby. Jak pokazują wyniki z długookresowej, 11-letniej obserwacji w badaniu z randomizacją HERA, ogółem w ciągu 10 lat wznowa lub zgon nastąpiły u ok. 30% pacjentek leczonych adiuwantowo trastuzumabem (DFS w populacji ITT: 69%; *Cameron 2017*).

Ponadto, jak wskazują badania, zdecydowana większość wznów, do których dochodzi u chorych na HER2-dodatniego raka piersi leczonych z założeniem radykalnym, stanowią wznowy odległe – u pacjentek leczonych przez rok trastuzumabem wznowa odległa stanowi ok. 70-80% ogółu odnotowanych nawrotów (*Cameron 2017, von Minckwitz 2017a*). O ile w przypadku części chorych z operacyjną wznową miejscową lub regionalną można podjąć ponowną próbę leczenia radykalnego, o tyle pozostałe przypadki, tj. nieresekcyjne wznowy miejscowe i choroba przerzutowa, są uważane za nieuleczalne. Oczekiwane przeżycie pacjentek z rozpoznaniem HER2-dodatniej choroby przerzutowej, leczonych zgodnie z współczesnymi 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*).

Pacjentki z inwazyjną chorobą resztkową, czyli chore, które przed operacją zostały poddane leczeniu systemowemu, a w pooperacyjnej ocenie patomorfologicznej stwierdzono u nich obecność inwazyjnego raka w piersi i/lub przerzutów w węzłach chłonnych, są obciążone znacznie wyższym ryzykiem wznowy, w porównaniu do chorych, u których leczenie neoadiuwantowe doprowadziło do eradykacji

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

inwazyjnego nowotworu (tj. całkowitej odpowiedzi patologicznej – pCR; z ang. *pathologic Complete Response*). Na pogorszenie długoterminowych wyników klinicznych, tj. przeżycia całkowitego, bądź przeżycia bez określonych zdarzeń chorobowych u chorych, u których po leczeniu neoadiuwantowym 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 neoadiuwantowym 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 neoadiuwantowym (*Cortazar 2014*). Zdecydowanie gorszą prognozę u pacjentek z obecną inwazyjną chorobą resztkową potwierdziła także późniejsza praca, w której stwierdzono, że ryzyko zgonu lub wznowy jest u chorych z inwazyjną chorobą resztkową około trzykrotnie wyższe, niż u pacjentek, u których uzyskano pCR (*Broglio 2016*). Co istotne, w kolejnej metaanalizie (*Spring 2019*) wykazano ponadto, że istotny u chorych na raka HER2-dodatniego związek pomiędzy uzyskaniem/nieuzyskaniem pCR a ryzykiem wznowy nowotworu występował zarówno w badaniach, w których pacjentki otrzymywały następnie leczenie pooperacyjne, jak i w próbach, w których stosowano wyłącznie leczenie neoadiuwantowe. Omawiany wynik wskazuje, że dotychczas stosowane terapie adiuwantowe (w metaanalizie uwzględniono badania opublikowane do września 2016 r.) nie poprawiały wyników leczenia pacjentek z chorobą resztkową.

Różnice w wynikach leczenia, na niekorzyść pacjentek, u których nie uzyskano pCR po leczeniu neoadiuwantowym, potwierdzają również wyniki najnowszych badań pierwotnych, 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 neoadiuwantowej 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 neoadiuwantowej anty-HER2 u pacjentek leczonych adiuwantowo trastuzumabem w warunkach badania klinicznego *KATHERINE* (*von Minckwitz 2019*).

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Odsetek pacjentek z inwazyjną chorobą resztkową po leczeniu neoadiuwantowym może wśród chorych na raka HER2-dodatniego wynosić, w zależności od ekspresji receptorów hormonalnych, od 30 do nawet 70% (*Caparica 2019*). Opisane powyżej, niezadowalające wyniki leczenia rozważanej grupy chorych na wczesnego raka HER2-dodatniego, u których ryzyko wznowy jest wysokie z uwagi na 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.

W Polsce istnienie niezaspokojonych potrzeb w leczeniu raka piersi ma dodatkowe uzasadnienie w postaci niekorzystnych trendów epidemiologicznych. Jak m.in. pokazuje w prezentacji dotyczącej niezaspokojonych potrzeb chorych z rakiem piersi polska ekspertka Centrum Onkologii – Instytutu, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld, w ostatnich latach w Polsce odnotowano wzrost śmiertelności związanej z rakiem piersi, podczas gdy w tym samym czasie analizowany wskaźnik malał zarówno dla średniej krajów Unii Europejskiej, jak i w 5 pozostałych analizowanych krajach UE (*Jagiełło-Gruszfeld 2019*, na podst. pracy *Malvezzi 2019*). Wyniki cytowanej prognozy śmiertelności z powodu raka piersi (*Malvezzi 2019*) przedstawiono w tabeli.

Tabela 22. Współczynnik śmiertelności z powodu raka piersi standaryzowany wiekiem (ASR) w wybranych krajach Unii Europejskiej w latach 2005-2009, 2010-2014 oraz prognozowany na rok 2019, wraz ze zmianą procentową pomiędzy latami 2010-2014 a 2019 (na podst. *Malvezzi 2019*)

Kraj / region	ASR 2005-2009	ASR 2010-2014	Przewidywany ASR na 2019 rok (95% PI)	Zmiana procentowa 2019/2010-2014
Francja	16,98	15,39	13,52 (12,98–14,06)	-12,1
Niemcy	17,08	16,1	14,09 (13,44–14,73)	-12,5
Włochy	16,06	14,82	13,38 (12,89–13,88)	-9,7
Polska	14,61	14,34	15,21 (14,49–15,93)	6,1
Hiszpania	12,68	11,73	10,4 (9,82–10,99)	-11,3
Wielka Brytania	18,39	16,19	13,33 (12,85–13,81)	-17,7

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Kraj / region	ASR 2005-2009	ASR 2010-2014	Przewidywany ASR na 2019 rok (95% PI)	Zmiana procentowa 2019/2010-2014
Unia Europejska	16,44	15,15	13,36 (13,12–13,6)	-11,8

ASR – śmiertelność standaryzowana wg struktury wieku (ang. *age-standardized mortality rate*); PI – przedział prognozy (ang. *prediction interval*)

Jakkolwiek w interpretacji cytowanej specjalistki przyczyn wspomnianego wzrostu śmiertelności należy upatrywać przede wszystkim w aspektach dotyczących wczesnego wykrywania raka piersi (*skrining*), przyczyniać się to niego mogą również inne problemy, związane ograniczeniami opieki onkologicznej na etapie leczenia raka piersi. W przywoływanej prezentacji dotyczącej niezaspokojonych potrzeb klinicznych w Polsce ekspertka kliniczna wymieniła dwie subpopulacje chorych z rakiem piersi wymagające dalszej poprawy wyników leczenia: chore z rakiem piersi o podtypie potrójnie ujemnym oraz HER2-dodatnim. W odniesieniu do raka HER2-dodatniego ekspertka wskazała na ograniczony dostęp do schematów preferowanych w leczeniu pooperacyjnym, w tym do postneoadiuwantowej terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna (*Jagięto-Gruszfeld 2019*).

Przeprowadzony przegląd wytycznych klinicznych wskazuje, że za standard w leczeniu wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi uważana jest roczna chemioterapia (neo)adiuwantowa skojarzona z trastuzumabem. Jednocześnie autorzy wytycznych zagranicznych i międzynarodowych z 2019 roku wyróżniają podgrupę chorych z obecną chorobą resztkową po leczeniu neoadiuwantowym, u których zdecydowanie zalecają stosowanie w leczeniu uzupełniającym koniugatu trastuzumab emtanzyna (wytyczne kliniczne: St Gallen 2019, ESMO 2019, NCCN 2019, AGO 2019, por. rozdz. 2.11.3). Trastuzumab emtanzyna jest jednocześnie jedyną terapią adiuwantową rekomendowaną w cytowanych wytycznych do stosowania u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z inwazyjną chorobą resztkową.

Obecnie w Polsce pacjentki z inwazyjną chorobą resztkową stwierdzoną w badaniu pooperacyjnym mogą w leczeniu adiuwantowym, spośród leków ukierunkowanych molekularnie, otrzymywać jedynie trastuzumab (*MZ 20/12/2019*) – czyli kontynuować leczenie anty-HER2 zastosowane przedoperacyjnie, którego aktywność okazała się w ich przypadku niewystarczająca (nie mają nawet możliwości kontynuacji pertuzumabu, który może być obecnie stosowany przedoperacyjnie w skojarzeniu z trastuzumabem). Nie ma zatem obecnie jakiegokolwiek możliwości intensyfikacji pooperacyjnego leczenia systemowego w wymagających tego sytuacjach klinicznych, niezależnie od oceny ryzyka wznowy dokonanego w momencie rozpoznania i modyfikowanego wynikami oceny patologicznej w trakcie i po leczeniu operacyjnym.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Omówione wyżej okoliczności wskazują jednoznacznie, że objęcie finansowaniem wnioskowanego programu lekowego, dającego możliwość zastosowania najskuteczniejszego, powszechnie rekomendowanego leczenia adiuwantowego koniugatem trastuzumab emtanzyna pacjentek z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi, obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem wznowy ze względu na stwierdzoną obecność inwazyjnej choroby resztkowej w piersi lub węzłach chłonnych pomimo leczenia neoadiuwantowego z udziałem taksoidu i terapii anty-HER2, stanowi odpowiedź na rzeczywistą, niezaspokojoną potrzebę kliniczną. Oczekiwane istotne zmniejszenie częstości nawrotów, zgodnie z wynikami badania rejestracyjnego *KATHERINE* (von Minckwitz 2019b), oznacza jednocześnie, poprzez redukcję częstości nieuleczalnych wznów uogólnionych, zmniejszenie ryzyka zgonu w docelowej populacji pacjentek.

3 Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej w analizie HTA oparto na opisie wnioskowanego programu lekowego „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (Kadcyla) (ICD-10 C 50)” (patrz: załącznik 10.5). Docelową populację programu stanowią pacjentki

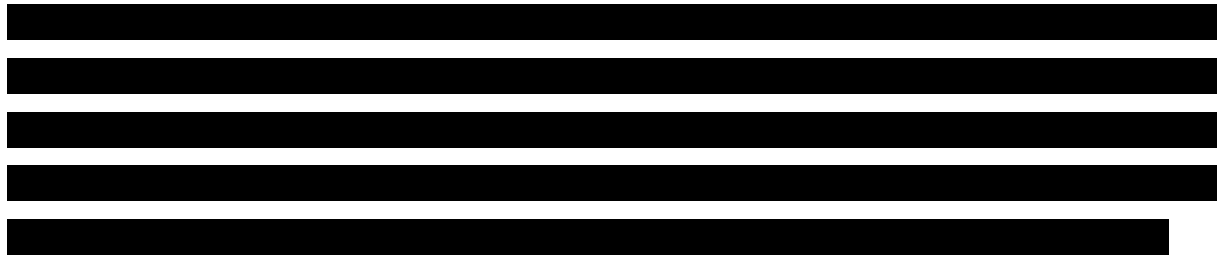
[REDACTED]

[REDACTED] Pełne zapisy wnioskowanego programu lekowego zamieszczono w załączniku 10.5.

Zgodnie z warunkami dopuszczenia do obrotu produkt leczniczy Kadcyla, stosowany w monoterapii, jest wskazany w adiuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2 (*ChPL Kadcyla 2019*).

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

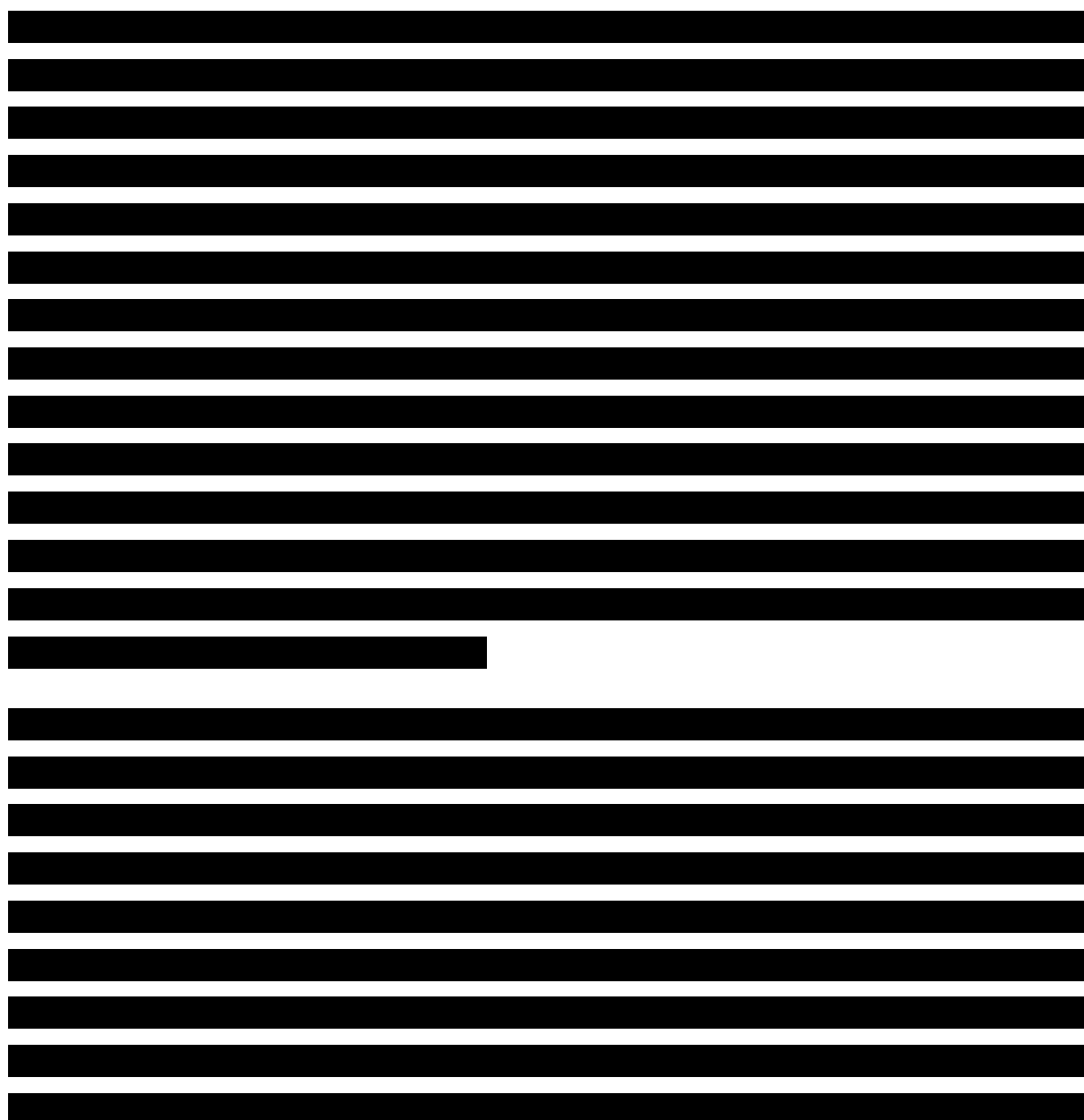


Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

4 Liczebność populacji docelowej

Raportowana przez Krajowy Rejestr Nowotworów liczba nowych zachorowań na inwazyjnego raka piersi (ICD-10: C.50) u kobiet wyniosła 18 615 w 2016 roku (KRN 2019b). Z kolei zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w opracowaniu „Mapy potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii”, zapadalność rejestrowana dla nowotworu piersi (ICD-10: C.50 lub D.05) w roku 2016 wyniosła 24,14 tys. przypadków w Polsce (MPZ 2018). Przyjmując, że udział rozpoznań raka *in situ* (D.05) w łącznej liczbie nowotworów piersi jest taki jak raportowany przez KRN (5,45%), szacowana zapadalność rejestrowana NFZ na inwazyjnego raka piersi w 2016 r. wynosi 22 824 przypadki.



Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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

5 Opis ocenianej interwencji – Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

Kadcyła, trastuzumab emtanzyna, jest koniugatem leku chemicznego i przeciwciała skierowanego przeciw HER2 – trastuzumabu, który jest humanizowanym przeciwciałem anti-HER2 IgG1, związanego kowalentnie z inhibitorem mikrotubul DM1 (pochodna majtanzyny) przez stabilny łącznik tioeterowy MCC (4-[N-maleimidometylo] cykloheksano-1-karboksylan). Emtanzyna jest kompleksem MCC-DM1. Średnio 3,5 cząsteczki DM1 jest sprzężonych z każdą cząsteczką trastuzumabu (*ChPL Kadcyła 2019*).

Sprzężenie DM1 z trastuzumabem powoduje selektywne działanie leków cytotoksycznych przeciw komórkom nowotworowym wykazującym nadmierną ekspresję HER2, a tym samym zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie DM1 bezpośrednio w komórkach rakowych. Po połączeniu z HER2, trastuzumab emtanzyna ulega internalizacji za pośrednictwem receptora, a następnie degradacji lizosomalnej, powodując uwolnienie katabolitów zawierających DM1 (przede wszystkim lizynę MCC-DM1; *ChPL Kadcyła 2019*).

Mechanizm działania koniugatu trastuzumab emtanzyna wynika z aktywności trastuzumabu i DM1:

- trastuzumab emtanzyna, tak jak trastuzumab, łączy się z domeną IV zewnątrzkomórkowej domeny (ECD) receptora, a także z receptorami Fcy i dopełniaczem C1q. Poza tym trastuzumab emtanzyna, tak jak trastuzumab, hamuje aktywność domeny ECD receptora HER2, hamując przekazywanie sygnału szlaku kinazy 3-fosfatydyloinozytoli (PI3-K) i pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC) w ludzkich komórkach raka piersi wykazujących nadmierną ekspresję HER2;
- DM1, cytotoksyczny składnik koniugatu trastuzumab emtanzyna, łączy się z tubuliną. Hamując polimeryzację tubuliny zarówno DM1, jak i trastuzumab emtanzyna, powodują zatrzymanie ko-

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anti-HER2

mórek w fazie G2/M cyklu komórkowego, co ostatecznie prowadzi do śmierci komórek na drodze apoptozy. Wyniki badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* dotyczących wpływu cytotoksycznego wykazały, że DM1 jest 20–200 razy bardziej skuteczny niż taksoidy i alkaloidy *vinca*;

- łącznik MCC ogranicza ogólnoustrojowe uwalnianie DM1 i zwiększa jego stężenie w miejscu docelowym, co wykazano stwierdzając bardzo małe stężenie wolnego DM1 w osoczu (*ChPL Kadcyła 2019*).

Produkt leczniczy Kadcyła jest stosowany w leczeniu zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi - na terytorium Unii Europejskiej od listopada 2013 roku (*KE Kadcyła 2013*). Komisja Europejska podjęła decyzję o poszerzeniu wskazań do stosowania tego leku o leczenie adiuwantowe w dniu 16 grudnia 2019 roku (*KE Kadcyła 2019*). Wcześniej, 3 maja 2019 roku analogiczną decyzję podjęła amerykańska agencja FDA, w procedurze *priority review*, po uprzednim przyznaniu adiuwantowej terapii trastuzumabem emtanzyną statusu terapii przełomowej (*breakthrough therapy designation*) (*FDA 2019, FDA Kadcyła 2019*).

Ocenianą interwencją stanowi leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna w monoterapii w pooperacyjnym leczeniu systemowym (adiuwant). Dawkowanie leku, modyfikacja dawek, techniczne zasady podawania i postępowanie w sytuacjach szczególnych we wnioskowanym programie będzie przebiegało zgodnie z charakterystyką stosowanego produktu leczniczego Kadcyła. Zgodnie z nim zalecana dawka koniugatu trastuzumab emtanzyna wynosi 3,6 mg/kg masy ciała podawana w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy). Dawkę początkową należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym, a czas wlewu w następnych dawkach można skrócić do 30 minut, jeśli wlew wcześniejszy był dobrze tolerowany. W leczeniu adiuwantowym produkt leczniczy Kadcyła należy podawać łącznie przez 14 cykli, chyba, że nastąpi nawrót choroby lub niemożliwe do opanowania działania toksyczne (*ChPL Kadcyła 2019*).

Zgodnie z ChPL i opisem wnioskowanego programu lekowego (załącznik 10.5) [REDACTED]

[REDACTED]

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Dane w tabeli poniżej uzupełniono zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Kadcyła (pełna nazwa: *Kadcyła 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji* oraz *Kadcyła 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji*) z dnia 16 grudnia 2019 r. (*ChPL Kadcyła 2019*).

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 23. Opis ocenianej interwencji - *Kadcyla*[®] (trastuzumab emtanzyna).

		Opis ocenianej interwencji
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
	Numerы pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/885/001 EU/1/13/885/002
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 września 2018 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	16 grudnia 2019 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne
	Kod ATC	L01XC14
	Dostępne preparaty	Kadcyla 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Kadcyla 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania:</u></p> <p>Kadcyla, trastuzumab emtanzyna, jest koniugatem leku chemicznego i przeciwciała skierowanego przeciw HER2 – trastuzumabu, który jest humanizowanym przeciwciałem anti-HER2 IgG1, związanego kowalentnie z inhibitorem mikrotubul DM1 (pochodna majtanzyny) przez stabilny łącznik tioeterowy MCC (4-[N-maleimidometylo] cykloheksano-1-karboksylan). Emtanzyna jest kompleksem MCC-DM1. Średnio 3,5 cząsteczki DM1 jest sprzężonych z każdą cząsteczką trastuzumabu. Sprzężenie DM1 z trastuzumabem powoduje selektywne działanie leków cytotoksycznych przeciw komórkom nowotworowym wykazującym nadmierną ekspresję HER2, a tym samym zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie DM1 bezpośrednio w komórkach rakowych. Po połączeniu z HER2, trastuzumab emtanzyna ulega internalizacji za pośrednictwem receptora, a następnie degradacji 14 lizosomalnej, powodując uwolnienie katabolitów zawierających DM1 (przede wszystkim lizynę MCC-DM1). Mechanizm działania koniugatu trastuzumab emtanzyna wynika z aktywności trastuzumabu i DM1.</p>

Kadcyla[®] (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anti-HER2

Opis ocenianej interwencji

- Trastuzumab emtanzyna, tak jak trastuzumab, łączy się z domeną IV zewnątrzkomórkowej domeny (ECD) receptora, a także z receptorami Fcy i dopełniaczem C1q. Poza tym trastuzumab emtanzyna, tak jak trastuzumab, hamuje aktywność domeny ECD receptora HER2, hamując przekazywanie sygnału szlaku kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3-K) i pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC) w ludzkich komórkach raka piersi wykazujących nadmierną ekspresję HER2.
- DM1, cytotoksyczny składnik koniugatu trastuzumab emtanzyna, łączy się z tubuliną. Hamując polimeryzację tubuliny zarówno DM1, jak i trastuzumab emtanzyna, powodują zatrzymanie komórek w fazie G2/M cyklu komórkowego, co ostatecznie prowadzi do śmierci komórek na drodze apoptozy. Wyniki badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* dotyczących wpływu cytotoksycznego wykazały, że DM1 jest 20–200 razy bardziej skuteczny niż taksoidy i alkaloidy *vinca*.
- Łącznik MCC ogranicza ogólnoustrojowe uwalnianie DM1 i zwiększa jego stężenie w miejscu docelowym, co wykazano stwierdzając bardzo małe stężenie wolnego DM1 w osoczu.

Właściwości farmakokinetyczne

Z analizy farmakokinetyki populacyjnej wynika brak różnic w ekspozycji na koniugat trastuzumab emtanzyna, w zależności od stadium choroby (leczenie adiuwantowe w porównaniu z leczeniem choroby rozsianej).

Wchłanianie

Koniugat trastuzumab emtanzyna należy podawać dożylnie. Nie przeprowadzono badań z innymi drogami podania.

Dystrybucja

Średnie maksymalne stężenie koniugatu trastuzumab emtanzyna w osoczu (C_{max}) w cyklu 1 u pacjentów biorących udział w badaniu TDM4370g/BO21977 i w badaniu BO29738, u których dożylnie podawano dawkę 3,6 mg/kg masy ciała w odstępach co 3 tygodnie, wyniosło odpowiednio 83,4 (\pm 16,5) mg/ml i 72,6 (\pm 24,3) mg/ml. Na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji objętość dystrybucji kompartmentu centralnego po dożylnym podaniu koniugatu trastuzumab emtanzyna wyniosła 3,13 l i była zbliżona do objętości osocza.

Metabolizm (koniugatu koniugatu trastuzumab emtanzyna i DM1)

Trastuzumab emtanzyna ulega dekoniugacji, a następnie jest katabolizowany na zasadzie proteolizy w lizosomach komórek. W badaniach dotyczących metabolizmu, przeprowadzonych w warunkach *in vitro* w mikrosomach ludzkiej wątroby, wykazano, że DM1, mała cząsteczka wchodząca w skład koniugatu trastuzumab emtanzyna, jest metabolizowana przede wszystkim przez CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP3A5. DM1 w warunkach *in vitro* nie hamował głównych enzymów cytochromu CYP 450. Stężenie metabolitów koniugatu trastuzumab emtanzyna: MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 oraz DM1 w ludzkim osoczu było małe. W badaniach *in vitro* DM1 był substratem glikoproteiny P (P-gp).

Wydalenie

Na podstawie wyników populacyjnej analizy farmakokinetycznej, przeprowadzonej w oparciu o dane chorych na HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi, u których dożylnie stosowano koniugat trastuzumab emtanzyna, stwierdzono, że klirens koniugatu trastuzumab emtanzyna wyniósł 0,68 l/dobę, a okres półtrwania ($t_{1/2}$) około 4 dni. Nie obserwowano kumulacji koniugatu trastuzumab emtanzyna po wielokrotnym podaniu wle- wów dożylnych w odstępie 3-tygodniowym. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej wykazano, że następujące czynniki miały istotnie statystyczny wpływ na farmakokinetykę koniugatu trastuzumab emtanzyna: masa ciała, stężenie albumin, suma najdłuższych wymiarów

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Opis ocenianej interwencji

zmian targetowych ocenianych według kryteriów Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST), obecność zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2 w osoczu (ECD), wyjściowe stężenie trastuzumabu w surowicy i stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Jednak mały wpływ tych czynników na aktywność koniugatu trastuzumab emtanzyna sugeruje, że nie będą one miały żadnego istotnego klinicznie wpływu na działanie koniugatu trastuzumab emtanzyna. Dodatkowo w analizie eksploratywnej wykazano, że wpływ czynników (parametrów nerkowych, rasy i wieku) na farmakokinetykę trastuzumabu połączonego z DM1 był niewielki i nie był klinicznie istotny. W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że metabolity koniugatu trastuzumab emtanzyna, w tym DM1, Lys-MCCDM1 i MCC-DM1 są wydalane przede wszystkim z żółcią i w minimalnym stopniu z moczem.

Liniowość/nieliniowość farmakokinetyki

Trastuzumab emtanzyna wykazywał farmakokinetykę liniową po dożylnym podaniu w dawkach od 2,4 do 4,8 mg/kg w odstępach co 3 tygodnie; pacjenci, u których stosowano dawki $\leq 1,2$ mg/kg wykazywali większy klirens.

Pacjenci w podeszłym wieku

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej wykazano, że wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę koniugatu trastuzumab emtanzyna. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w farmakokinetyce koniugatu trastuzumab emtanzyna wśród pacjentów < 65 lat ($n = 577$), pacjentów w wieku $65 - 75$ lat ($n = 78$) oraz pacjentów > 75 lat ($n = 16$).

Niewydolność nerek

Nie przeprowadzono badania oceniającego farmakokinetykę u pacjentów z niewydolnością nerek. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej stwierdzono, że klirens kreatyniny nie wpływa na farmakokinetykę koniugatu trastuzumab emtanzyna. Farmakokinetyka koniugatu trastuzumab emtanzyna u pacjentów z łagodną (klirens kreatyniny [Cl_{kr}] $60 - 89$ ml/min, $n = 254$) lub umiarkowaną (Cl_{kr} $30 - 59$ ml/min, $n = 53$) niewydolnością nerek była podobna do pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($Cl_{kr} \geq 90$ ml/min, $n = 361$). Dane farmakokinetyczne u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (Cl_{kr} $15 - 29$ ml/min) są ograniczone ($n = 1$), w związku z tym nie można zaprezentować zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.

Niewydolność wątroby

Głównym organem eliminującym DM1 i katabolity zawierające DM1 jest wątroba. Farmakokinetykę koniugatu trastuzumab emtanzyna i katabolitów zawierających DM1 oceniano po podaniu koniugatu trastuzumab emtanzyna w dawce $3,6$ mg/kg mc. pacjentom z przerzutowym HER2+ rakiem piersi z prawidłową czynnością wątroby ($n = 10$) oraz łagodnymi (skala Child-Pugh A; $n = 10$) lub umiarkowanymi (skala Child-Pugh B, $n = 8$) zaburzeniami czynności wątroby. - Stężenie w osoczu DM1 i katabolitów zawierających DM1 (Lys-MCC-DM1 i MCC-DM1) było niskie i porównywalne pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności wątroby i bez. - Całkowita ekspozycja (pole powierzchni pod krzywą - AUC) na koniugat trastuzumab emtanzyna w cyklu 1 u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby była odpowiednio o około 38% i 67% niższa niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Ekspozycja (AUC) na koniugat trastuzumab emtanzyna w cyklu 3, po kolejnych podaniach dawki pacjentom z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby mieściła się w przedziale obserwowanym dla pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono formalnego badania farmakokinetyki i nie zgromadzono danych dotyczących farmakokinetyki populacyjnej pochodzących od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh).

Inne szczególne grupy pacjentów

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

	Opis ocenianej interwencji
Wskazania	<p>Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że rasa nie ma wpływu na farmakokinetykę koniugatu trastuzumab emtanzyna. Większość pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna stanowiły kobiety, dlatego nie badano wpływu płci na farmakokinetykę koniugatu trastuzumab emtanzyna.</p> <p><u>Wczesne stadium raka piersi (EBC – Early Breast Cancer)</u></p> <p>Produkt leczniczy Kadcyła, stosowany w monoterapii, jest wskazany w adiuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.</p> <p><u>Rak piersi z przerzutami (MBC – Metastatic Breast Cancer)</u></p> <p>Produkt leczniczy Kadcyła, stosowany w monoterapii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksoidem, w połączeniu lub oddzielnie. Pacjenci: · po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub · u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecaną dawką koniugatu trastuzumab emtanzyna jest 3,6 mg/kg masy ciała podawane w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy). Dawkę początkową należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Pacjenci powinni być obserwowani w trakcie infuzji i przez co najmniej 90 minut po pierwszym wlewie, gdyż może wystąpić gorączka, dreszcze lub inne reakcje związane z infuzją. Należy ściśle monitorować miejsce wkłucia ze względu na możliwość podskórnego przenikania produktu leczniczego podczas podawania.</p> <p>Jeśli wcześniejszy wlew produktu był dobrze tolerowany, kolejne dawki koniugatu trastuzumab emtanzyna można podawać w 30-minutowych wlewach. Pacjenci powinni być obserwowani w trakcie infuzji i przez co najmniej 30 minut po jej zakończeniu. Szybkość wlewu koniugatu trastuzumab emtanzyna należy zmniejszyć lub przerwać go, jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z infuzją. W przypadku zagrażających życiu reakcji na wlew należy zakończyć terapię koniugatem trastuzumab emtanzyna.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p><u>Czas trwania leczenia</u></p> <p><i>Wczesne stadium raka piersi (EBC – Early Breast Cancer)</i></p> <p>Pacjenci powinni otrzymywać leczenie łącznie przez 14 cykli, chyba, że nastąpi nawrót choroby lub niemożliwe do opanowania działania toksyczne.</p> <p><i>Rak piersi z przerzutami (MBC – Metastatic Breast Cancer)</i></p> <p>Pacjenci powinni otrzymywać leczenie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do opanowania działań toksycznych.</p> <p><u>Modyfikacja dawki</u></p> <p>Postępowanie w przypadku objawowych działań niepożądanych może wiązać się z okresowym przerywaniem terapii, zmniejszeniem dawki lub zakończeniem leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna. Nie należy zwiększać dawki koniugatu trastuzumab emtanzyna po jej redukcji.</p> <p><i>Opóźnienie lub pominięcie podania</i></p>

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

	Opis ocenianej interwencji
	<p>W przypadku pominięcia podania planowanej dawki, należy ją podać tak szybko, jak to możliwe; nie czekając do następnego cyklu. Schemat podawania należy skorygować w celu utrzymania 3- tygodniowego odstępu pomiędzy dawkami. Następną dawkę należy podać zgodnie z podanymi wyżej zaleceniami dotyczącymi dawkowania.</p> <p><i>Neuropatia obwodowa</i></p> <p>Terapię koniugatem trastuzumab emtanzyna należy czasowo przerwać u chorych, u których stwierdzono neuropatię obwodową w stopniu 3. lub 4., aż do momentu uzyskania stopnia ≤ 2. W przypadku wznowienia terapii można rozważyć redukcję dawki zgodnie z postępowaniem przedstawionym w schemacie redukcji dawki.</p> <p><i>Szczególne populacje pacjentów</i></p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Nie ma wystarczających danych, pozwalających na określenie bezpieczeństwa i skuteczności terapii u pacjentów w wieku ≥ 75 lat ze względu na ograniczoną liczbę danych w tej podgrupie chorych. Populacyjne dane farmakokinetyczne wskazują, że wiek nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę koniugatu trastuzumab emtanzyna.</p> <p><i>Niewydolność nerek</i></p> <p>Nie wymaga się dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2). Ze względu na brak wystarczających danych, nie można określić potencjalnej konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, dlatego należy dokładnie monitorować chorych z ciężką niewydolnością nerek.</p> <p><i>Niewydolność wątroby</i></p> <p>Nie wymaga się dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Trastuzumab emtanzyna nie był badany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Należy zachować ostrożność podczas terapii pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na znaną hepatotoksyczność zaobserwowaną w trakcie leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż w tej populacji nie stwierdza się raka piersi.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Kadcyła jest przeznaczony do podawania dożylnego. Trastuzumab emtanzyna powinien zostać rozpuszczony i rozcieńczony przez personel medyczny i podany w formie wlewu dożylnego. Nie wolno podawać leku w szybkim wstrzyknięciu lub w bolusie.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą .
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa i numer serii podawanego produktu powinny być czytelnie wpisane (lub określone) w dokumentacji pacjenta. W celu uniknięcia błędów w podawaniu produktu leczniczego ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiołki, w celu upewnienia się, że przygotowanym i podawanym produktem leczniczym jest Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), a nie

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Opis ocenianej interwencji

Herceptin (trastuzumab).

Małopłytkowość

Małopłytkowość, czyli zmniejszenie liczby płytek krwi, była częstym powikłaniem obserwowanym w trakcie terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna i była najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia terapii, zmniejszenia dawki oraz wstrzymania leczenia. W badaniach klinicznych częstość występowania oraz nasilenie małopłytkowości były większe u pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi przed podaniem każdej dawki koniugatu trastuzumab emtanzyna. Pacjenci z małopłytkowością ($\leq 100\ 000/\text{mm}^3$) oraz pacjenci stosujący leczenie przeciwzakrzepowe (np. warfarynę, heparynę, heparyny drobnocząsteczkowe) powinni być ściśle monitorowani podczas terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna. Nie badano koniugatu trastuzumab emtanzyna u pacjentów z liczbą płytek krwi $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ przed rozpoczęciem terapii. W przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi do poziomu odpowiadającemu małopłytkowości stopnia 3. lub większego ($< 50\ 000/\text{mm}^3$) nie należy stosować koniugatu trastuzumab emtanzyna do momentu powrotu liczby płytek krwi do stopnia 1. ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$).

Krwotok

W związku z leczeniem koniugatem trastuzumab emtanzyna zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych, w tym krwotoku w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i przewodu pokarmowego. Niektóre z tych zdarzeń związanych z krwawieniem zakończyły się zgonem. W niektórych spośród obserwowanych przypadków u pacjentów występowała małopłytkowość lub otrzymywali oni również leki przeciwzakrzepowe lub przeciw płytkowe; w innych przypadkach nie stwierdzono znanych dodatkowych czynników ryzyka. Stosując te leki, należy zachować ostrożność i rozważyć dodatkowe monitorowanie, gdy ich jednoczesne użycie jest konieczne z przyczyn medycznych.

Hepatotoksyczność

W przeprowadzonych badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna wystąpiła hepatotoksyczność, przede wszystkim pod postacią bezobjawowego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (stopień 1.– 4.). Zwiększenie aktywności aminotransferaz było zasadniczo przemijające, osiągając największe nasilenie w 8. dobie po podaniu produktu leczniczego, a następnie obserwowano zmniejszenie do stopnia 1. lub ustąpienie tego efektu przed następnym cyklem. Stwierdzono również skumulowany wpływ na aminotransferazy (odsetek pacjentów z nieprawidłowościami dotyczącymi AlAT/AspAT w stopniu 1.–2. wzrastał w kolejnych cyklach).

W większości przypadków u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki koniugatu trastuzumab emtanzyna następowała poprawa w postaci zmniejszenia efektu do stopnia 1. lub powrotu do wartości prawidłowych.

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

Czynność wątroby należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia oraz przed podaniem kolejnych dawek. Pacjenci z podwyższoną aktywnością AlAT (np. w związku z przerzutami do wątroby) przed rozpoczęciem leczenia mogą być predysponowani do uszkodzenia wątroby i większego ryzyka wystąpienia toksyczności wątrobowej w stopniu 3.–5. lub wystąpienia podwyższonych wyników prób wątrobowych. Informacje dotyczące zmniejszania dawki lub zakończenia terapii w wyniku zwiększenia aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy przedstawiono w punkcie 4.2.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Opis ocenianej interwencji

Przypadki guzkowego przerostu regeneracyjnego (NRH) wątroby rozpoznano, pobierając próbki biopsyjne wątroby u pacjentów leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna. Guzkowy przerost regeneracyjny (NRH) jest rzadką chorobą wątroby charakteryzującą się rozległą, łagodną transformacją miększu wątroby w małe guzki regeneracyjne; NRH może prowadzić do nadciśnienia wrotnego bez marskości. Rozpoznanie NRH można potwierdzić wyłącznie za pomocą badania histopatologicznego. Wystąpienie NRH należy wziąć pod uwagę u wszystkich chorych z klinicznymi objawami nadciśnienia wrotnego i (lub) obrazem podobnym do marskości wątroby widocznym w tomografii komputerowej (TK) wątroby, ale z prawidłową aktywnością aminotransferaz i bez innych cech marskości wątroby. W przypadku rozpoznania NRH należy przerwać terapię koniugatem trastuzumab emtanzyna.

Koniugatu trastuzumab emtanzyna nie badano u pacjentów z aktywnością aminotransferaz w surowicy $> 2,5 \times$ GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times$ GGN przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku aktywności aminotransferaz w surowicy $> 3 \times$ GGN oraz jednocześnie stężenia bilirubiny całkowitej $> 2 \times$ GGN należy zakończyć terapię koniugatem trastuzumab emtanzyna. Rozpoczynając leczenie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy zachować ostrożność.

Neurotoksyczność

W badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna wystąpiły przypadki neuropatii obwodowej, głównie stopnia 1. i w większości czuciowej. Pacjentów z MBC z neuropatią obwodową stopnia ≥ 3 . oraz pacjentów z EBC z neuropatią obwodową stopnia ≥ 2 . przed rozpoczęciem leczenia wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna u chorych z neuropatią obwodową stopnia 3. lub 4. należy tymczasowo przerwać do momentu ustąpienia objawów bądź zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 2 . Chorych należy regularnie monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i (lub) podmiotowych objawów neurotoksyczności.

Zaburzenia czynności lewej komory

U pacjentów poddanych terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności lewej komory. U chorych leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna obserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) $< 40\%$ i dlatego istnieje ryzyko wystąpienia objawowej zastoinowej niewydolności serca (CHF). Do ogólnych czynników ryzyka powikłań kardiologicznych, w tym czynników poznanych w badaniach klinicznych z trastuzumabem stosowanym w ramach leczenia uzupełniającego, należą: starszy wiek (> 50 lat), początkowa niska wartość LVEF ($< 55\%$), niska wartość LVEF przed terapią paklitaksem lub po stosowaniu paklitakselu w leczeniu uzupełniającym, wcześniejsze lub jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych, wcześniejsza terapia antracyklinami oraz wysoki wskaźnik BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

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

Toksyczność płucna

W badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ILD), w tym zapale-

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Opis ocenianej interwencji

nia płuc; niektóre z nich prowadziły do ostrej niewydolności oddechowej lub zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.8). Objawy obejmowały duszność, kaszel, zmęczenie i nacieki zapalne w płucach.

Zaleca się zakończenie leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna u pacjentów, u których rozpoznano ILD lub śródmiąższowe zapalenie płuc, z wyjątkiem zapalenia płuc po radioterapii w leczeniu adiuwantowym, kiedy to leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna należy definitywnie zakończyć w przypadku zdarzenia stopnia ≥ 3 . lub zdarzenia stopnia 2. niereagującego na standardowe leczenie (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z dusznością spoczynkową związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej, chorobami towarzyszącymi i u pacjentów otrzymujących jednocześnie radioterapię płuc może występować zwiększone ryzyko powikłań płucnych.

Reakcje związane z wlewem

Nie badano wpływu terapii koniugatu trastuzumab emtanzyna u pacjentów, u których przerwano leczenie trastuzumabem z powodu wystąpienia reakcji związanej z wlewem (IRR); nie zaleca się terapii tym produktem leczniczym w tej grupie pacjentów. Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia reakcji związanych z wlewem, zwłaszcza podczas pierwszego podania. Obserwowano reakcje związane z wlewem (w wyniku uwolnienia cytokin) charakteryzujące się wystąpieniem jednego lub więcej z podanych objawów: zaczerwienienie skóry, dreszcze, gorączka, duszność, niskie ciśnienie tętnicze, świszczący oddech, skurcz oskrzeli i tachykardia. Zazwyczaj nasilenie tych objawów nie było duże (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów objawy te ustępowały w ciągu kilku godzin lub jednego dnia po przerwaniu wlewu. Terapię koniugatem trastuzumab emtanzyna należy przerwać u pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja związana z wlewem, aż do ustąpienia objawów. Ponowne włączenie terapii należy rozważyć na podstawie klinicznej oceny stopnia nasilenia reakcji. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją zagrażających życiu (patrz punkt 4.2).

Reakcje nadwrażliwości

Nie badano wpływu terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna u pacjentów, u których przerwano leczenie trastuzumabem z powodu nadwrażliwości; nie zaleca się stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna u tych chorych. Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia nadwrażliwości/reakcji alergicznych, których objawy mogą być takie same jak w przypadku reakcji związanej z wlewem. W badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna obserwowano ciężkie reakcje anafilaktyczne. Leki stosowane w przypadku takich reakcji, a także sprzęt ratowniczy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia. Jeśli wystąpi nadwrażliwość (z nasileniem reakcji podczas kolejnych wlewów), należy zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna.

Zawartość sodu w substancjach pomocniczych

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

Produkt leczniczy Kadcyła powinien być przepisywany przez lekarza i podawany w infuzji dożylniej pod nadzorem personelu medycznego, który ma doświadczenie w leczeniu chorych na nowotwory (np. przygotowanego do leczenia reakcji alergicznych/anafilaktycznych na wlew oraz w warunkach zapewniających pełny i natychmiastowy dostęp do sprzętu niezbędnego do przeprowadzenia resuscytacji).

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Produkt leczniczy Kadcyła jest obecnie (od 1 stycznia 2020 r.) refundowany w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi w stadium zaawansowanym, tj. z nieoperacyjnym nowotworem miejscowo zaawansowanym lub rakiem przerzutowym (MZ 20/12/2019).

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Terapia adiuwantowa koniugatem trastuzumab emtanzyna, w leczeniu chorych na wczesnego raka piersi, nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Leczenie z udziałem koniugatu trastuzumab emtanzyna było natomiast dwukrotnie poddane ocenie przez AOTMiT w ramach oceny zasadności finansowania chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi:

- zgodnie z art. 35 ust. 1 ust. ref. we wskazaniu: „leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”;
- zgodnie z art. 47 f ust. 1 ust. o św. (tj. w trybie oceny terapii, na który złożono wniosek o uzyskanie świadczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych) we wskazaniu: „rozsziany rak piersi HER2 (ICD10: C50.9)”.

Szczegółowe informacje dotyczące prowadzonych ocen podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Rekomendacje AOTMiT dotyczące trastuzumabu emtanzyna w leczeniu raka piersi.

Dokument	Treść rekomendacji/stanowiska/opinii
	Ocena zgodnie z art. 35 ust. 1 ust. ref.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2019 z dnia 14 stycznia 2019 r. (AOTMiT SRP 4/2019)	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Kadcyła (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001044, Kadcyła (trastuzumabum emtansinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5902768001051, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją w/w produktów leczniczych w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1082.0, trastuzumab) i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny preparatów.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Dokument	Treść rekomendacji/stanowiska/opinii
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 3/2019 z dnia 17 stycznia 2019 r. (AOTMiT RP 3/2019)</p>	<p>Decyzję wydano m.in. w oparciu o wysokiej jakości badania naukowe, które wskazywały na skuteczność trastuzumabu we wnioskowanych wskazaniach. W uzasadnieniu wskazano również na istotne obciążenie budżetu płatnika publicznego w wyniku refundacji leku oraz fakt finansowania leczenia trastuzumabem ze środków publicznych w dużej liczbie krajów europejskich.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej we wszystkich wnioskowanych populacjach oraz włączenia do istniejącego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uważa zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii.</p>
Ocena zgodnie z art. 47 f ust. 1 ust. o św.	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 390/2017 z dnia 28 listopada 2017 r. (AOTMiT ORP 390/2017)</p>	<p>Rada przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyła (<i>trastuzumab emtansine</i>) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER 2+ (ICD10 C50.9).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Opinię wydano na podstawie m. in. badań wysokiej jakości wskazujących na skuteczność stosowania trastuzumabu emtanzyny w ocenianym wskazaniu, korzystnego profilu bezpieczeństwa oraz analizy kosztów terapii tym lekiem w warunkach polskich.</p>
<p>Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 15/2018 z dnia 1 grudnia 2017 r. (AOTMiT O 15/2017)</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku: Kadcyła (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji á 100 mg; Kadcyła (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji á 160 mg), we wskazaniu rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody wskazują na możliwą skuteczność wnioskowanej technologii.</p> <p>[...] wyniki mogą wskazywać na akceptowalny profil bezpieczeństwa w stosunku do korzyści, które może uzyskać pacjent przyjmując omawiany lek. Podobnego zdania był Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA, który na etapie rejestracji, uznał, że korzyści ze stosowania produktu Kadcyła przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w Unii Europejskiej. Wytyczne <i>European Society for Medical Oncology 2017</i> wskazują, że stosowanie T-DM1 powinno być preferowane u pacjentów, u których nastąpiła progresja w trakcie przynajmniej jednej linii leczenia terapii opartej na trastuzumabie, gdyż w takim wypadku występują korzyści w przeżyciu całkowitym pacjentów.</p>

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Kadcyła w leczeniu raka piersi (ICD-10 C50) 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)*.

Zidentyfikowano jedną rekomendację zagranicznej agencji HTA dotyczącą refundacji koniugatu trastuzumab emtanzyna w adiuwantowym leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z chorobą resztkową po systemowym leczeniu przedoperacyjnym. Kanadyjska agencja CADTH wstępnie rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Kadcyła we wspomnianym wskazaniu, bez dodatkowych warunków lub ograniczeń, z uwagi na wykazaną dodatkową korzyść kliniczną, spójność z oczekiwaniami pacjentów oraz wykazaną efektywność kosztów (CADTH 2020).

Wyniki przeglądu przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 25. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Kadcyła® stosowanego w leczeniu adiuwantowym.

Kraj	Instytucja	Data	Rekomendacja	Uwagi
Kanada	CADTH	01.2020	pozytywna	<p><u>Rekomendacja wstępna</u> (planowana data rekomendacji ostatecznej: b.d.)</p> <p><u>Wnioskowane wskazanie:</u> w leczeniu adiuwantowym chorych na HER2-dodatniego, wczesnego raka piersi, z chorobą resztkową po systemowym leczeniu przedoperacyjnym. Kadcyła powinna być stosowana przez 14 cykli lub do progresji lub toksyczności niemożliwej do opanowania. W przypadku przerwania podawania leku Kadcyła z powodu toksyczności leczenie powinno być kontynuowane trastuzumabem, do dopełnienia rocznej terapii anty-HER2.</p>

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Kraj	Instytucja	Data	Rekomendacja	Uwagi
				<p><u>Kluczowe argumenty uzasadnienia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wykazana dodatkowa korzyść kliniczna w porównaniu do trastuzumabu, na podstawie klinicznie istotnej poprawy przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej oraz przeżycia wolnego od wznowy odległej (jakkolwiek istnieje niepewność odnośnie korzyści w OS z uwagi na niedojrzałość danych); • spójność z oczekiwaniami pacjentów - alternatywna terapia zmniejszająca ryzyko wznowy; • oceniana terapia jest efektywna kosztowo.
Australia	PBAC	-	-	-
Francja	HAS	-	-	-
Irlandia	NCPE	-	-	-
Niemcy	IQWiG	-	-	-
Nowa Zelandia	PTAC	-	-	-
Szkocja	SMC	-	-	-
Walia	AWMSG	-	-	-
Wielka Brytania	NICE	-	-	-

Data ostatniego wyszukiwania: 03.01.2020 r.

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.

Aktualnie standardowym postępowaniem stosowanym i refundowanym w Polsce w leczeniu pooperacyjnym chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z chorobą resztkową po wcze-

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

śniejszej terapii neoadiuwantowej, standardowo prowadzonej z udziałem taksoidu i trastuzumabu (jako terapii anty-HER2), jest kontynuacja leczenia trastuzumabem. W leczeniu neoadiuwantowym od września 2019 roku refundowane jest również skojarzenie chemioterapii z tzw. „podwójną blokadą HER2”, czyli połączeniem trastuzumabu z pertuzumabem. Niemniej u chorych otrzymujących wspomnianą terapię przedoperacyjnie nie ma obecnie możliwości kontynuacji „podwójnej blokady HER2” po operacji (refundowanych jest wyłącznie 3-6 przedoperacyjnych cykli pertuzumabu), wobec czego omawiana grupa pacjentek również pooperacyjnie może otrzymywać jako terapię anty-HER2 wyłącznie trastuzumab, niezależnie od wyniku patologicznej oceny odpowiedzi. Zatem w przypadku wydania przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją koniugatu trastuzumab emtanzyna we wnioskowanym wskazaniu, u pacjentek spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego terapia koniugatem trastuzumab emtanzyna zastąpi, we wnioskowanej populacji docelowej, aktualnie finansowaną terapię pooperacyjną trastuzumabem.

Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych (por. rozdz. 2.11.3) wynika, że stosowanie rocznej terapii trastuzumabem w postneoadiuwantowym leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi ze wskazaniami do leczenia systemowego, w tym u chorych z chorobą resztkową, zalecane jest jako standard zarówno w polskich (PTOK 2018), jak i niektórych zagranicznych – europejskich (GECAM/SOLTI 2018) i amerykańskich (ASCO 2018) – wytycznych praktyki klinicznej. Wytyczne nowsze, z 2019 roku (międzynarodowe: St Gallen 2019, ESMO 2019, europejskie: AGO 2019 i amerykańskie: NCCN 2019), wyodrębniają już podgrupę chorych, u których leczenie radykalne rozpoczęto od leczenia neoadiuwantowego i następnie w ocenie patologicznej stwierdzono obecność choroby resztkowej – w takiej sytuacji postępowaniem z wyboru jest wnioskowana technologia medyczna, tj. monoterapia koniugatem trastuzumab emtanzyna.

Z powyższej argumentacji wynika, że w Polsce aktualną praktyką, refundowaną terapią, która zostanie zastąpiona przez wnioskowane leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna, jest **leczenie adiuwantowe trastuzumabem**, stanowiące kontynuację okołooperacyjnego leczenia anty-HER2 rozpoczętego jako neoadiuwant. Starsze wytyczne kliniczne określają leczenie okołooperacyjne trastuzumabem jako standard w leczeniu większości chorych na wczesnego raka HER2-dodatniego, natomiast w nowszych zaleceniach wyodrębniana jest subpopulacja pacjentek z inwazyjną chorobą resztkową po leczeniu neoadiuwantowym, u których trastuzumab na pozycji standardu został już zastąpiony koniugatem trastuzumab emtanzyna. Kontynuacja pooperacyjnie leczenia trastuzumabem jest zatem jedynym właściwym komparatorem dla wnioskowanej interwencji.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Inna terapia, które zgodnie z wytycznymi klinicznymi mogłyby znaleźć potencjalne zastosowanie w docelowej grupie chorych, tj. pooperacyjna kontynuacja trastuzumabu w połączeniu z pertuzumabem, nie jest w Polsce objęta refundacją. Ponadto wspomniana terapia nie jest rekomendowana przez wytyczne do stosowania u chorych z inwazyjną chorobą resztkową – o ile istnieje możliwość zastosowania u nich koniugatu trastuzumab emtanzyna; zatem także po ewentualnym objęciu refundacją nie stanowiłaby ona właściwego komparatora dla wnioskowanej interwencji.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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, 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, a właściwie jest z konieczności 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).

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Biorąc pod uwagę, że analizowany etap terapii, tj. leczenie adiuwantowe, 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 nawrotu choroby (EMA 2017b, FDA 2018), ocena skuteczności klinicznej powinna obejmować punkty końcowe wg zróżnicowanej definicji, szerszej i węższej względem definicji złożonego punktu DFS. W opublikowanych metaanalizach wykazano istotny związek pomiędzy DFS a przeżyciem całkowitym, w tym w populacji chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi podanych terapii adiuwantowej anty-HER2 (Saad 2019). Według innych autorów punktem końcowym najsilniej korelującym z długością przeżycia całkowitego na poziomie badań klinicznych stanowi IDFS (IDFS, z ang. *invasive-disease-free survival*) (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 adiuwantowego, 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, w tym przeżycie bez wznowy odległej. 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 porejestracyjnej; 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. 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 (14 cykli), której ostatecznym celem jest zwiększenie odsetka całkowitych wyleczeń (*curative setting*), w związku z czym ocena jakości życia powinna kon-

centrować 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 koniugatu trastuzumab emtanzyna, stosowanego w monoterapii w leczeniu adiuwantowym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z obecną chorobą resztkową po wcześniejszej terapii neoadiuwantowej z udziałem taksoidu i leków anti-HER2 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 2017).

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 26. Schemat PICOS ustalony dla analizy klinicznej oceniającej koniugat trastuzumab emtanzyna w leczeniu adiuwantowym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> wczesny, inwazyjny rak piersi HER2+ 	<ul style="list-style-type: none"> przerzutowy rak piersi lub miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny (nie jest możliwe leczenie radykalne po zastosowaniu wstępnego leczenia) pacjentki nieleczone neoadiuwantowo pacjentki leczone neoadiuwantowo bez udziału terapii anti-HER2 i taksoidu
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	leczenie pooperacyjne (adiuwant) koniugatem trastuzumab emtanzyna, prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	<ul style="list-style-type: none"> skojarzone leczenie adiuwantowe koniugatem trastuzumab emtanzyna z innym lekiem celowanym lub chemioterapią trastuzumab emtanzyna stosowany w

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anti-HER2

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	leczenie pooperacyjne (adiuwant) trastuzumabem, prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	neoadiuwancie <ul style="list-style-type: none"> • terapia adiuwantowa trastuzumabem w skojarzeniu z pertuzumabem • terapia adiuwantowa z udziałem innego leku anty-HER2
Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) • Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (poszerzona definicja STEEP) • Przeżycie wolne od choroby (DFS) • Przeżycie bez wznowy odległej (DRFS) • Przeżycie całkowite (OS) • 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 koniugat trastuzumab emtanzyna stosowane w leczeniu adiuwantowym, 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 włączone do analizy w formie pełnotekstowej • opracowania wtórne nie posiadające cech przeglądu systematycznego lub przeglądy systematyczne oceniające szersze zagadnienia kliniczne, bez wyróżnienia osobnej oceny koniugatu trastuzumab emtanzyna

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 Kadcyła 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 przy-

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

padku 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 Kadcyła w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy 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 koniugatu trastuzumab emtanzyna we wskazaniu leczenia wczesnego 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*).

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji preparatu Kadcyła w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu adiuwantowym raka piersi, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu Kadcyła o leczenie adiuwantowe raka piersi.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem leku Kadcyła w leczeniu adiuwantowym. 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 z inwazyjną chorobą resztkową, 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 zależeć będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia (koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych) 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.

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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 tabeli poniżej (zachowano kolejność prezentacji poszczególnych dokumentów w rozdziale 2.11).

Tabela 27. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji w dokumentach uwzględnionych w przeglądzie wytycznych klinicznych.

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	
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	
<i>St Gallen International Consensus Guideline</i>	
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.	

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

<i>European Society of Medical Oncology (ESO-ESMO)</i>	
Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>)	Kategorie rekomendacji (GR, z ang. <i>Grade of Recommendation</i>)
I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy 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 heterogenicznością	B – silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią - ogólnie rekomendowane
III – prospektywne badania kohortowe	C – niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie
IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane
V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów	E – silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana
<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	
Kategorie dowodów naukowych i konsensusu (<i>NCCN Categories of Evidence and Consensus</i>)	
1	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
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
3	Bez względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, eksperci NCCN są zasadniczo niezgodni co do tego, czy zastosowanie interwencji jest właściwe
Kategorie preferencji (<i>NCCN Categories of Preference</i>)	
Interwencja preferowana	Interwencje wskazane na podstawie wyższej skuteczności, bezpieczeństwa i na podstawie dowodów naukowych; oraz – jeżeli jest to zasadne – na podstawie dostępności finansowej
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

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Interwencja przydatna w szczególnych przypadkach	Inne 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	
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	
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>

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Stopnie rekomendacji (GR - <i>Oxford Grades of Recommendation</i>)	
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

Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM), Spanish Collaborative Group for the study, treatment and other experimental strategies in solid tumors (SOLTI)	
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>)
A – interwencja jest rekomendowana. Istnieje duża pewność, że korzyść netto jest znacząca.	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 zmienią wnioskowanie jest niskie.
B - interwencja jest rekomendowana. Istnieje duża pewność, że korzyść netto jest umiarkowana lub umiarkowana pewność, że korzyść netto jest umiarkowana do znaczącej.	umiarkowane – dostępne dowody naukowe są wystarczające aby ocenić wpływ prewencyjny zastosowanej interwencji na wyniki zdrowotne, jednak pewność wnioskowania jest zaburzona poprzez 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.
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.	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.
D – interwencja nie jest rekomendowana. Istnieje umiarkowana lub wysoka pewność, że brak jest korzyści netto lub stosunek korzyści do ryzyka nie może być ustalony.	
I – dostępne dowody naukowe są niewystarczające by ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Dowody naukowe są skąpe, niskiej jakości lub sprzeczne.	

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>	
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 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. Pane 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	<p>Istnieje duże przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na:</p> <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 <p>Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>
Umiarkowana	<p>Istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenia odzwierciedlają najlepszą praktykę. Rekomendacje oparte na:</p> <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

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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:

- 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. *Rating Strength of Evidence*)

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.

Niewystarczająca

Dowody są niewystarczające, aby dostrzec prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą dostarczyć więcej informacji w tym temacie. Wykorzystanie opinii eksperckiej z konsensusu jest uzasadnione w celu uzyskania wyników związanych w temacie.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

10.2 Opis komparatora – trastuzumab

Leczenie trastuzumabem scharakteryzowano w oparciu o aktualną charakterystykę produktu leczniczego Herceptin, z dnia 14 października 2019 r. (*ChPL Herceptin 2019*).

Tabela 28. Opis komparatora – trastuzumab (na podst. ChPL Herceptin).

Opis komparatora – trastuzumab	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p> <p>EU/1/00/145/001 EU/1/00/145/002</p>
Daty	<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2000 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpnia 2010 r.</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p> <p>14 października 2019 r.</p>
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.
Kod ATC	L01XC03
Dostępne preparaty	Herceptin, 150 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Herceptin, 600 mg, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się wybiórczo z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER2). Nadekspresja HER2 występuje w 20%-30% przypadków pierwotnych nowotworów piersi.</p>

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Opis komparatora – trastuzumab

Badania mające na celu określenie częstości występowania nadekspresji HER2 w raku żołądka z wykorzystaniem badań immunohistochemicznych (IHC) oraz fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) lub chromogenicznej hybrydyzacji *in situ* (CISH) wykazały dużą zmienność w tym zakresie z wartościami od 6,8% do 34,0% dla IHC oraz 7,1% do 42,6% w przypadku FISH. Badania dowodzą, że pacjenci z rakiem piersi, w których występuje nadekspresja receptora HER2, mają krótszy czas przeżycia bez objawów choroby w porównaniu do pacjentów z nowotworami bez nadekspresji receptora HER2. Zewnątrzkomórkowa domena receptora (ECD, p105) może złączać się do krwi i można ją oznaczyć w próbkach surowicy krwi.

Produkt Herceptin do podawania podskórnego zawiera rekombinowaną hialuronidazę ludzką (rHuPH20), enzym wykorzystywany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania podawanych jednocześnie leków w przypadku wstrzyknięć podskórnych.

Mechanizm działania

Trastuzumab wiąże się z dużym powinowactwem i specyficznością z subdomeną IV związaną z błoną w regionie zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2. Związanie trastuzumabu z receptorem HER2 hamuje niezależne od ligandu, przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu zewnątrzkomórkowej domeny jako mechanizmowi aktywacji HER2. W rezultacie trastuzumab hamuje proliferację komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2 co wykazano zarówno w badaniach *in vitro* jak i u zwierząt. Dodatkowo, trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). *In vitro* wykazano, że cytotoxyczność typu ADCC stymulowana trastuzumabem jest preferencyjnie wywierana na komórki guza wykazujące nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka trastuzumabu była oceniana w modelu populacyjnej analizy farmakokinetycznej przy wykorzystaniu danych zbiorczych pochodzących z 1582 badanych, wśród których byli pacjenci z HER2- dodatnim MBC, EBC, AGC lub innymi typami nowotworów oraz zdrowi ochotnicy w 18 badaniach fazy I, II i III otrzymujący produkt Herceptin w formie dożylniej. Model dwukompartментowy z równoległą liniową i nieliniową eliminacją z kompartmentu centralnego opisywał profil stężenia trastuzumabu zależnego od czasu. Z powodu nieliniowej eliminacji, całkowity klirens wzrósł wraz ze spadkiem stężenia. Dlatego nie można przewidzieć stałej wartości dla okresu półtrwania trastuzumabu. $T_{1/2}$ spada wraz ze spadkiem stężenia pomiędzy kolejnymi dawkami. Pacjenci z MBC i EBC mieli podobne parametry PK (np. klirens (CL), objętość kompartmentu centralnego (V_c)) i populacyjnie oczekiwaną ekspozycję w stanie stacjonarnym (C_{min} , C_{max} i AUC). Klirens liniowy wynosił 0,136 l/dzień dla MBC, 0,112 l/dzień dla EBC i 0,176 l/dzień dla AGC. Wartości nieliniowego parametru eliminacji wynosiły 8,81 mg/dzień dla maksymalnego poziomu eliminacji (V_{max}) i 8,92 μ g/ml dla stałej Michaelis-Menten (K_m) u pacjentów z MBC, EBC i AGC. Objętość kompartmentu centralnego wynosiła 2,62 l u pacjentów z MBC i EBC i 3,63 l u pacjentów z AGC. W ostatecznym farmakokinetycznym modelu populacyjnym, oprócz rodzaju guza pierwotnego, masa ciała, poziom w surowicy aminotransferazy asparaginianowej i albumin były określone jako istotnie statystycznie zmienne wpływające na ekspozycję na trastuzumab. Jednakże wielkość wpływu tych zmiennych na ekspozycję na trastuzumab nie wskazuje, aby miały one klinicznie istotny wpływ na stężenia trastuzumabu.

W badaniu fazy III BO22227 porównywano właściwości farmakokinetyczne trastuzumabu w dawce wynoszącej 600 mg podawanej co trzy tygodnie podskórnie do postaci podawanej dożylnie (dawka nasycająca 8 mg/kg, dawka podtrzymująca 6 mg/kg co trzy tygodnie). Dane farmakokinetyczne dla pierwszorzędnego punktu końcowego, C_{min} przed podaniem dawki w cyklu 8 wykazały równoważność PK dla produktu leczniczego Herceptin podawanego podskórnie względem grupy, w której Herceptin podawano dożylnie, po skorygowaniu wyników z uwzględnieniem masy ciała.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2- dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Opis komparatora – trastuzumab

Eliminacja trastuzumabu

Okres eliminacji trastuzumabu był oceniany w czasie 1- lub 3-tygodniowych wlewów dożylnych przy użyciu farmakokinetycznego modelu populacyjnego. Wyniki tych symulacji wskazują, że co najmniej 95% pacjentów osiąga stężenia poniżej $< 1 \mu\text{g/ml}$ (około 3% przewidywanej populacji osiągnie $C_{\text{min,ss}}$ a 97% wyeliminuje lek) w ciągu 7 miesięcy.

Okres eliminacji trastuzumabu był oceniany w czasie podania podskórnego przy użyciu farmakokinetycznego modelu populacyjnego. Wyniki tych symulacji wskazują, że co najmniej 95% pacjentów osiąga stężenia poniżej $< 1 \mu\text{g/ml}$ (około 3% przewidywanej populacji osiągnie $C_{\text{min,ss}}$ a 97% wyeliminuje lek) w ciągu 7 miesięcy.

Krążąca odszczepiona domena zewnątrzkomórkowa HER2-ECD

Analizy badawcze zmiennych towarzyszących z informacji tylko w podgrupie pacjentów sugerują, że pacjenci z większym poziomem odszczepionej domeny zewnątrzkomórkowej HER2-ECD mieli szybszy nieliniowy klirens (niższy Km) ($P < 0,001$). Zaobserwowano korelację pomiędzy złączonym antygenem a poziomem SGOT/AST; częściowo wpływu odszczepionej domeny na klirens może być wyjaśniony przez poziomy SGOT/AST. Poziomy wyjściowe odszczepionej domeny zewnątrzkomórkowej HER2-ECD obserwowane u pacjentów z MGC (rak żołądka z przerzutami), były porównywalne do poziomów u pacjentów z MBC oraz EBC i nie zaobserwowano widocznego wpływu na klirens trastuzumabu.

Rak piersiRak piersi z przerzutami

Herceptin jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami:

- w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Uprzednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i taksoidy, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia.
- w skojarzeniu z paklitakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracykliny są niewskazane.
- w skojarzeniu z docetakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami.
- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem.

Wczesne stadium raka piersi

Produkt Herceptin jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z HER2—dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium:

- po operacji, chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana)
- po chemioterapii adjuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem.

Wskazanie

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Opis komparatora – trastuzumab

- w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny.
- w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią i następnie w terapii adjuwantowej opartej o Herceptin w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza > 2 cm średnicy.

Produkt Herceptin powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzutowym lub wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono, za pomocą odpowiednio walidowanych testów, w komórkach guza, albo nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2.

Przed rozpoczęciem leczenia obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2. Leczenie produktem Herceptin powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej i powinno być podawane wyłącznie przez personel medyczny.

Przed podaniem produktu leczniczego należy sprawdzić etykiety produktu w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać leku (do podawania dożylnego lub postać o stałej dawce do podawania podskórnego), zgodna z zaleceniami. Postać dożylna produktu Herceptin nie jest przeznaczona do podawania podskórnego i należy podawać ją wyłącznie we wlewie dożylnym.

Zamiana leczenia z produktu Herceptin do podawania dożylnego na produkt Herceptin do podawania podskórnego i odwrotnie, w co 3-tygodniowym schemacie dawkowania (q3w), była oceniana w badaniu MO22982.

W celu zapobieżenia pomyłkom medycznym ważne jest sprawdzenie etykiet na fiolkach aby upewnić się, że lekiem przygotowywanym i podawanym jest Herceptin (trastuzumab) a nie Kadcyła (trastuzumab emtanzyna).

DawkowanieRak piersi z przerzutami*Schemat trzytygodniowy*

Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po podaniu dawki nasycającej.

Schemat tygodniowy

Zalecana początkowa dawka nasycająca produktu Herceptin wynosi 4 mg/kg masy ciała. Zalecana cotygodniowa dawka podtrzymująca produktu Herceptin wynosi 2 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie tygodnia od podania dawki nasycającej.

Stosowanie w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem

W kluczowych badaniach (H0648g, M77001) paklitaksel lub docetaksel był podawany następnego dnia od podania pierwszej dawki produktu Herceptin (dawkowanie, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) paklitakselu lub docetakselu) i natychmiast po kolejnych dawkach produktu Herceptin, jeżeli poprzednio podana dawka produktu Herceptin była dobrze tolerowana.

Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy

W kluczowym badaniu (BO16216) produkt Herceptin i anastrozol były podawane od pierwszego dnia. Nie stosowano ograniczeń odstępów czasowych podawania produktu Herceptin i anastrozolu (dawkowanie patrz ChPL) anastrozolu lub innego inhibitora aromatazy).

Wczesne stadium raka piersi**Dawkowanie i sposób podawania****Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)**

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Opis komparatora – trastuzumab

Schemat trzytygodniowy i tygodniowy

W schemacie trzytygodniowym zalecana początkowa dawka nasycająca produktu Herceptin wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca produktu Herceptin powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po podaniu dawki nasycającej. W schemacie tygodniowym (początkowa dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg masy ciała, a następnie 2 mg/kg masy ciała co tydzień) w skojarzeniu z paklitaksellem po chemioterapii z użyciem doksorubicyny i cyklofosfamid.

Podanie podskórne

Zalecana stała dawka leku Herceptin do podawania podskórnego wynosi 600 mg niezależnie od masy ciała pacjenta. Nie ma konieczności podawania dawki nasycającej. Dawkę należy podawać podskórnie przez 2–5 minut co 3 tygodnie. W badaniu rejestracyjnym (BO22227) produkt Herceptin do podawania podskórnego był stosowany w chemioterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium. Schemat chemioterapii przedoperacyjnej obejmował stosowanie docetakselu (75 mg/m²), po którym podawano FEC (5FU, epirubicynę i cyklofosfamid) w standardowej dawce.

Czas trwania leczenia

Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami powinni być leczeni lekiem Herceptin do progresji choroby. Pacjenci z wczesnym rakiem piersi powinni być leczeni produktem Herceptin przez rok lub do momentu nawrotu choroby, w zależności, co wystąpi pierwsze. U chorych z rakiem piersi we wczesnym stadium nie zaleca się prowadzenia terapii przez okres dłuższy niż rok.

Zmniejszenie dawki

W przeprowadzonych badaniach klinicznych nie zmniejszono dawki produktu Herceptin. Pacjenci mogli kontynuować leczenie w czasie trwania odwracalnej, wywołanej chemioterapią, mielosupresji, powinni być jednakże, w tym czasie, uważnie obserwowani pod kątem występowania powikłań neutropenii. W celu uzyskania informacji dotyczącej redukcji dawek lub opóźnienia podawania paklitakselu, docetakselu lub inhibitora aromatazy, patrz odpowiednie ChPL. Jeżeli wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) zmniejszy się w stosunku do wartości wyjściowej ≥ 10 punktów procentowych ORAZ poniżej 50 %, należy wstrzymać leczenie i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli wartość LVEF nie uległa poprawie lub doszło do jej dalszego zmniejszenia lub jeśli rozwinie się objawowa zastoinowa niewydolność serca (CHF ang. *congestive heart failure*), zdecydowanie zaleca się przerwanie stosowania produktu Herceptin, chyba że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa i następnie poddani obserwacji.

Dawki pominięte

W przypadku pominięcia podania dawki o tydzień lub mniej, należy podać jak najszybciej zwykłą dawkę podtrzymującą (schemat tygodniowy: 2 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg). Nie należy czekać na następny zaplanowany cykl. Następne dawki podtrzymujące powinny być podawane odpowiednio po 7 lub 21 dniach zgodnie z cotygodniowym lub trzytygodniowym schematem podawania. W przypadku pominięcia podania dawki o więcej niż tydzień, należy jak najszybciej podać ponownie dawkę nasycającą produktu Herceptin przez około 90 minut (schemat tygodniowy: 4 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 8 mg/kg). Następne dawki podtrzymujące produktu Herceptin powinny być podawane odpowiednio 7 dni lub 21 później zgodnie z cotygodniowym lub trzytygodniowym schematem podawania.

W przypadku pominięcia dawki leku Herceptin do podawania podskórnego zaleca się jak najszybsze podanie dawki 600 mg (tj. dawki pominiętej).

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Opis komparatora – trastuzumab

Przerwa między kolejnymi podaniami leku Herceptin do podawania podskórnego nie powinna być krótsza niż 3 tygodnie.

Szczególne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki ukierunkowanych na stosowanie leku u osób starszych, ani u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. W populacyjnych analizach farmakokinetyki leku nie stwierdzono, że wiek lub niewydolność nerek wpływają na dystrybucję trastuzumabu.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Herceptin u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Dawka nasycająca produktu Herceptin powinna być podawana w 90-minutowym wlewie dożylnym. Nie podawać we wstrzyknięciu lub bolusie. Wlew dożylny produktu Herceptin powinien być prowadzony przez wykwalifikowany personel przygotowany do leczenia anafilaksji i mający zapewniony dostęp do zestawu ratującego życie. Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej sześć godzin, od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez 2 godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów, pod kątem wystąpienia objawów takich jak: gorączka, dreszcze lub innych objawów związanych z wlewem dożylnym. Przerwanie lub spowolnienie wlewu może pomóc w kontrolowaniu tych objawów. Wlew może być wznowiony po zmniejszeniu nasilenia objawów. Jeżeli początkowa dawka nasycająca była dobrze tolerowana, dawki kolejne mogą być podawane w 30-minutowym wlewie.

Dawkę 600 mg należy podawać wyłącznie w postaci wstrzyknięcia podskórnego trwającego 2–5 minut co trzy tygodnie. Zastrzyk należy podawać zamiennie w lewe i prawe udo. Kolejne zastrzyki należy podawać w miejscu oddalonym od miejsca podawania poprzedniego o przynajmniej 2,5 cm. Nie należy podawać zastrzyku w miejscu, w którym skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, bolesna lub stwardniała. Jeżeli podczas terapii produktem Herceptin stosowane są inne leki podawane podskórnym, należy wstrzykiwać je w innym miejscu. Pacjentów należy obserwować, przez co najmniej sześć godzin po pierwszym wstrzyknięciu leku oraz przez dwie godziny po kolejnych wstrzyknięciach pod kątem objawów reakcji związanych z podaniem leku.

- Nadwrażliwość na trastuzumab, białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężka duszność spoczynkowa z powodu powikłań związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową lub wymagająca tlenoterapii.

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa i numer serii podawanego produktu powinna być czytelnie udokumentowana. W celu zapewnienia zadowalającej wiarygodności wyników, oznaczenie HER2 musi zostać wykonane w specjalistycznym laboratorium. Obecnie nie są dostępne dane z badań klinicznych, które dotyczą pacjentów poddawanych powtórnej terapii, po wcześniejszej terapii adjuwantowej produktem Herceptin.

Zaburzenia czynności sercaZalecenia ogólne

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Opis komparatora – trastuzumab

Pacjenci poddani terapii produktem leczniczym Herceptin mają zwiększone ryzyko wystąpienia CHF (Klasa II–IV wg klasyfikacji NYHA, ang. *New York Heart*) lub bezobjawowego zaburzenia czynności serca. Zaburzenia te stwierdzono u pacjentów, u których stosowano Herceptin w monoterapii, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem, zwłaszcza po chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicynę lub epirubicynę). Nasilenie tych zaburzeń było umiarkowane lub duże i mogły one prowadzić do zgonu pacjenta. Dodatkowo należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowych, takich jak nadciśnienie tętnicze, udokumentowana choroba wieńcowa, niewydolność serca, LVEF < 55 %, zaawansowany wiek. Wszyscy kandydaci do leczenia lekiem Herceptin, a zwłaszcza osoby uprzednio leczone antracyklinami i cyklofosfamidem, powinny zostać poddane ocenie wyjściowej czynności serca obejmującej wywiad lekarski, badanie fizykalne, elektrokardiogram (EKG), echokardiogram, i (lub) badanie izotopowego bramkowania serca (MUGA) lub rezonans magnetyczny (MRI). Kontrola chorych może pomóc w określeniu pacjentów, u których doszło do zaburzeń czynności serca. Ocenę kardiologiczną należy przeprowadzać wyjściowo, a następnie powtarzać ją co 3 miesiące w trakcie terapii oraz co 6 miesięcy po zakończeniu leczenia przez 24 miesiące od podania ostatniej dawki produktu Herceptin. Przed rozpoczęciem terapii produktem Herceptin należy dokonać dokładnej oceny korzyści i ryzyka. W oparciu o farmakokinetyczną analizę populacyjną wszystkich dostępnych danych trastuzumab może być obecny w krążeniu przez okres do 7 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem Herceptin. Pacjenci otrzymujący antracykliny po odstawieniu produktu Herceptin mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca. Jeżeli to możliwe, lekarze powinni unikać stosowania terapii opartej na antracyklinach w okresie do 7 miesięcy po zakończeniu podawania produktu Herceptin. W przypadku podawania antracyklin należy uważnie monitorować czynność serca. Powinno się przeprowadzić odpowiednią ocenę kardiologiczną u chorych, u których występują wątpliwości po wstępnej ocenie wydolności sercowo-naczyniowej. W trakcie terapii należy monitorować czynność serca (np. co 12 tygodni) u wszystkich pacjentów. Monitorowanie może pomóc wyodrębnić grupę pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia kardiologiczne. U pacjentów, u których wystąpiły bezobjawowe zaburzenia kardiologiczne zaleca się częstsze monitorowanie (np. co 6-8 tygodni). Jeżeli u pacjentów nasila się niewydolność lewej komory, bez objawów klinicznych, lekarz powinien rozważyć odstawienie produktu Herceptin, jeśli do tej pory nie zaobserwowano klinicznych korzyści z jego stosowania. Bezpieczeństwa kontynuacji lub wznowienia terapii produktem Herceptin u chorych, u których doszło do zaburzeń czynności serca, nie oceniono w prospektywnych badaniach klinicznych. Jeżeli wartość LVEF zmniejszy się w stosunku do wartości wyjściowej ≥ 10 punktów procentowych ORAZ wyniesie poniżej 50%, należy wstrzymać leczenie i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli nie dojdzie do poprawy frakcji wyrzutowej lub nastąpi jej dalsze zmniejszenie, lub wystąpi objawowa niewydolność serca, zdecydowanie zaleca się przerwanie podawania produktu Herceptin, chyba, że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa i następnie poddani obserwacji. Jeżeli podczas leczenia produktem Herceptin rozwinie się objawowa niewydolność mięśnia sercowego, należy wdrożyć standardowe leczenie farmakologiczne. U większości chorych, u których wystąpiła niewydolność serca lub bezobjawowe zaburzenia czynności serca w trakcie kluczowych badań klinicznych, zaburzenie to ustąpiło po stosowaniu standardowej terapii w niewydolności serca składającej się z inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) lub blokera receptora angiotensyny (ARB) i beta-adrenolityka. Większość pacjentów z objawami kardiologicznymi, którzy odnieśli kliniczne korzyści z leczenia produktem Herceptin kontynuowało leczenie i nie obserwowano dodatkowych zdarzeń sercowych.

Rak piersi z przerzutami

Produkt Herceptin w połączeniu z antracyklinami nie powinien być stosowany jednocześnie w przerzutowym raku piersi. Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, którzy wcześniej byli leczeni antracyklinami są również narażeni na ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca w trakcie terapii produktem Herceptin, jest ono jednak mniejsze niż u pacjentów podczas jednoczesnego podawania produktu Herceptin i antracyklin.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Opis komparatora – trastuzumab

Wczesne stadium raka piersi

U pacjentów z wczesnym rakiem piersi badania oceniające czynność serca wykonane przed rozpoczęciem leczenia, powinny być powtarzane, co 3 miesiące w trakcie leczenia, a następnie, co 6 miesięcy od chwili przerwania leczenia aż do upływu 24 miesięcy od podania ostatniej dawki produktu Herceptin. U pacjentów otrzymujących chemioterapię zawierającą antracykliny zaleca się kontynuację badań kontrolnych, które należy powtarzać raz w roku aż do upływu 5 lat od podania ostatniej dawki produktu Herceptin lub dłużej, w przypadku stwierdzenia ciągłego spadku LVEF. Pacjenci z przebyłym zawałem mięśnia sercowego, dławicą piersiową wymagającą stosowania leków, przebytą lub obecną CHF (NYHA Klasa II – IV), LVEF < 55%, inną kardiomiopatią, zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia, klinicznie istotną wadą zastawek serca, źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (bez przypadków nadciśnienia tętniczego dobrze kontrolowanego farmakologicznie) lub z hemodynamicznie istotnym wysiękiem osierdziowym byli wykluczeni z udziału w kluczowych badaniach klinicznych z użyciem produktu leczniczego Herceptin, stosowanego w ramach leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego niezaawansowanego raka piersi. Z tego powodu u tych chorych nie zaleca się terapii produktem Herceptin.

Leczenie adjuwantowe

Produkt Herceptin w połączeniu z antracyklinami nie powinny być stosowane jednocześnie w leczeniu adjuwantowym. U pacjentów z wczesnym rakiem piersi obserwowano wzrost częstości objawowych i bezobjawowych zdarzeń sercowych w populacji, w której Herceptin był podawany po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny, w porównaniu do populacji otrzymującej schemat niezawierający antracyklin, złożony z docetakselu i karboplatyny i wzrost ten był silniej zaznaczony w przypadkach, gdy Herceptin był podawany jednocześnie z taksoidami, niż wówczas gdy lek był stosowany sekwencyjnie po taksoidach. Niezależnie od zastosowanego schematu, większość objawowych zdarzeń sercowych występowała w ciągu pierwszych 18 miesięcy. W jednym z 3 rejestracyjnych badań, w którym była dostępna mediana obserwacji 5,5 roku (BCIRG006) zaobserwowano ciągły wzrost skumulowanej częstości objawowych zdarzeń sercowych lub zmian LVEF u pacjentów, którzy otrzymywali Herceptin jednocześnie z taksoidem po wcześniejszym leczeniu antracyklinami, wynoszący do 2,37% w porównaniu z około 1% w dwóch grupach porównawczych (antracyklina plus cyklofosfamid, a następnie taksoid, oraz taksoid, karboplatyna i Herceptin). Na podstawie analizy 4 dużych badań klinicznych dotyczących terapii uzupełniającej chorych a raka piersi określono następujące czynniki ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych: starszy wiek (> 50 lat), mała LVEF (< 55%) wyjściowo, przed rozpoczęciem lub w trakcie terapii paklitaksellem, zmniejszenie LVEF o 10 – 15 punktów procentowych oraz stosowanie leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu obecnie lub w przeszłości. U pacjentów poddanych terapii produktem Herceptin ryzyko wystąpienia zaburzeń kardiologicznych po zakończeniu chemioterapii było większe w przypadku stosowania większej dawki całkowitej antracykliny przed rozpoczęciem terapii produktem Herceptin oraz u pacjentów z nadwagą (indeks masy ciała [BMI] > 25 kg/m²).

Leczenie neoadjuwantowe – adjuwantowe

U pacjentów z wczesnym rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego - adjuwantowego, produkt Herceptin powinien być stosowany jednocześnie z antracyklinami wyłącznie u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią i tylko z użyciem małej dawki antracyklin np. maksymalna dawka kumulacyjna: dokсорubicyny 180 mg/m² lub epirubicyny 360 mg/m². Jeżeli pacjentów poddano jednocześnie pełnemu leczeniu składającemu się z produktu Herceptin i antracykliny w małej dawce, stosowanych w ramach terapii neoadjuwantowej, nie należy podawać dodatkowej chemioterapii po leczeniu operacyjnym. W pozostałych sytuacjach klinicznych decyzja o potrzebie użycia dodatkowej chemioterapii zależy od indywidualnych czynników. Doświadczenie z jednoczesnej terapii trastuzumabem i antracyklinami w małej dawce jest obecnie ograniczone do wyników 2 badań klinicznych (MO16432 oraz BO22227). W kluczowym badaniu MO16432 produkt Herceptin podawano równocześnie z

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Opis komparatora – trastuzumab

chemioterapią neoadjuwantową, zawierającą 3 cykle doksorubicyny (skumulowana dawka 180 mg/m²) Częstość występowania objawowego zaburzenia czynności serca wyniosła 1,7 % w ramieniu, w którym stosowano produkt Herceptin. Kluczowe badanie BO2227 zostało zaprojektowane w celu wykazania równoważności (noninferiority) leczenia produktem Herceptin w formie podskórnej wobec leczenia produktem Herceptin w formie dożylniej na podstawie dwóch równorzędnych pierwszorzędných punktów końcowych, PK i skuteczności leczenia (odpowiednio C_{trough} trastuzumabu przed podaniem dawki w cyklu 8 i współczynnik pCR podczas zabiegu radykalnego). W kluczowym badaniu BO2227, Herceptin podawano jednocześnie z chemioterapią neoadjuwantową zawierającą 4 cykle epirubicyny (skumulowana dawka 300 mg/m²); przy medianie okresu obserwacji przekraczającej 70 miesięcy częstość występowania niewydolności serca/zastoinowej niewydolności serca wyniosła 0,3% w ramieniu z Herceptin w formie dożylniej. Doświadczenia kliniczne u chorych po 65 roku życia są ograniczone.

Reakcje związane z wlewem (IRRs) i nadwrażliwość

Raportowano ciężkie IRRs, związane z wlewem produktu Herceptin obejmujące duszność, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, świsty, nadciśnienie, skurcz oskrzeli, tachyarytmie nadkomorową, zmniejszoną saturację tlenem, anafilaksję, zespół zaburzeń oddechowych, pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy. Można stosować premedykację, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia tych powikłań. Większość tych działań niepożądanych występuje podczas lub w ciągu 2,5 godziny od chwili rozpoczęcia pierwszego wlewu. Jeśli wystąpią objawy niepożądane związane z wlewem, wlew powinien zostać zatrzymany lub zwolniony, a pacjent powinien być obserwowany, aż do ustąpienia wszystkich stwierdzonych objawów. W leczeniu tych objawów można stosować leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe, takie jak petydyna lub paracetamol, albo leki antyhistaminowe, takie jak difenhydramina. U większości pacjentów doszło do ustąpienia objawów i następnie otrzymali oni kolejne wlewy produktu Herceptin. W leczeniu poważnych reakcji niepożądanych z powodzeniem stosowano leczenie wspomagające takie jak: tlenoterapia, leki z grupy agonistów receptora beta i kortykosteroidy. W rzadkich przypadkach reakcje te związane są z gwałtownym przebiegiem klinicznym kończącym się zgonem pacjenta. U pacjentów z dusznością spoczynkową, związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami towarzyszącymi, ryzyko powikłań kończących się zgonem związanych z wlewem może być zwiększone. Dlatego też tacy pacjenci nie powinni być leczeni produktem Herceptin. Opisano również początkową poprawę z następnym pogorszeniem i reakcjami opóźnionymi z gwałtownym przebiegiem klinicznym. Powikłania kończące się zgonem występowały w okresie od kilku godzin, aż do jednego tygodnia następującego po wlewie. Bardzo rzadko początek objawów związanych z wlewem i zaburzeniami oddechowymi występował u chorych po czasie większym niż 6 godzin od rozpoczęcia wlewu produktu Herceptin. Pacjenci powinni być ostrzeżeni o możliwości wystąpienia takiego opóźnienia oraz powinni być poinstruowani o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli tylko objawy te wystąpią.

Stwierdzono występowanie reakcji związanych z podskórnym podaniem leku Herceptin. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia takich reakcji można zastosować odpowiednią premedykację.

Mimo iż podczas badań klinicznych leku Herceptin podawanego podskórnie nie zgłaszano przypadków duszności, hipotonii, rzężenia, skurczu oskrzeli, tachykardii, obniżonej saturacji krwi i niewydolności oddechowej, należy zachować ostrożność, ponieważ reakcje te obserwowano u osób leczonych lekiem podawanym dożylnie. Należy prowadzić obserwację pacjentów w kierunku reakcji związanych z podaniem leku przez co najmniej sześć godzin po pierwszym wstrzyknięciu oraz przez dwie godziny po kolejnych wstrzyknięciach. W przypadku ich wystąpienia można zastosować leczenie środkami przeciwbólowymi/przeciwgorączkowymi (np. meperidyną lub paracetamolem) albo lekiem antyhistaminowym (np. difenhydraminą). W przypadku reakcji ciężkich na lek Herceptin podawany dożylnie skuteczna jest terapia wspomagająca, w tym tlenoterapia oraz podawanie betaagonistów i kortykosteroidów. W rzadkich przypadkach reakcje związane z podaniem leku mogą zakończyć się zgonem pacjenta. U pacjentów z

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Opis komparatora – trastuzumab

dusznością spoczynkową związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami współistniejącymi, ryzyko zgonu w wyniku reakcji związanych z podaniem leku może być zwiększone. Z tego względu tym pacjentom nie należy podawać produktu Herceptin.

Objawy ze strony układu oddechowego

Po wprowadzeniu produktu Herceptin do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji oddechowych związanych z podawaniem produktu. Przypadki te czasem kończyły się zgonem pacjenta. Dodatkowo zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc obejmującej nacieki w płucach, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechową. Do czynników ryzyka śródmiąższowej choroby płuc należą wcześniejsze lub aktualnie prowadzone inne terapie przeciwnowotworowe, o których wiadomo, że są z nią związane. Terapie te obejmują: stosowanie taksoidów, gemcytabiny, winorelbiny i radioterapii. Te zdarzenia niepożądane mogą wystąpić jako część reakcji związanych z wlewem lub jako reakcje opóźnione. U pacjentów z dusznością spoczynkową, związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami towarzyszącymi, ryzyko powikłań ze strony układu oddechowego może być zwiększone. Dlatego też, tacy pacjenci nie powinni być leczeni produktem Herceptin. Należy zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc, szczególnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie taksoidy.

Podczas stosowania produktu Herceptin do podawania podskórnego należy zachować ostrożność, ponieważ po wprowadzeniu do obrotu postaci podawanej dożylnie zgłaszano przypadki ciężkich zaburzeń ze strony układu oddechowego związanych z podawaniem leku (j.w.), niekiedy zakończonych zgonem pacjenta.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Przed rozpoczęciem leczenia obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2. Leczenie produktem Herceptin powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej i powinno być podawane wyłącznie przez personel medyczny.

10.2.1 Obecny sposób i poziom finansowania komparatora

Obecnie substancja czynna trastuzumab finansowana jest ze środków publicznych w ramach:

- programu lekowego „*LECZENIE RAKA PIERSI (ICD-10 C 50)*” (załącznik B.9.) – produkty lecznicze Herceptin (postać do wlewów dożylnych i do wstrzyknięć podskórnych), Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant, Trazimera;
- programu lekowego „*LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA ŻOŁĄDKA (ICD-10 C16)*” (załącznik B.58) – produkty lecznicze Herceptin (postać do wlewów dożylnych), Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant, Trazimera (MZ 20/12/2019).

W tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące poziomu finansowania trastuzumabu w adiuwantowym leczeniu raka piersi.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 29. Szczegółowe dane dotyczące refundacji trastuzumabu w Polsce (MZ 20/12/2019).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Trastuzumabum	Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. po 15 ml	05909990855919	1082.0, Trastuzumabum	2678,40	2812,32	1302,74	bezpłatny	0
	Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg	1 fiol.	05902768001037		6925,50	7271,78	3812,90	bezpłatny	0
	Herzuma, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku	08806238000315		1598,40	1678,32	1302,74	bezpłatny	0
	Herzuma, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku	05996537004107		1527,12	1603,48	1302,74	bezpłatny	0
	Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiolka po 20 ml	08715131016982		1382,51	1451,64	1302,74	bezpłatny	0
	Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiolka po 50 ml	08715131016975		3871,02	4064,57	3647,67	bezpłatny	0
	Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku 15 ml	05901797710415		1458,00	1530,90	1302,74	bezpłatny	0
	Ontruzant, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. 15 ml	08809593170006		1634,89	1716,63	1302,74	bezpłatny	0
Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku	05415062339176	1240,70	1302,74	1302,74	bezpłatny	0		

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

10.3 Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka piersi

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące sposobu i poziomu finansowania innych (poza komparatorem – trastuzumabem) leków refundowanych obecnie w Polsce w terapii raka piersi (kod ICD-10 C50). Dane dotyczące sposobu i poziomu finansowania wybranego komparatora (trastuzumab) przedstawiono w załączniku 10.2.1. Uzasadnienie wyboru komparatora spośród innych leków refundowanych u chorych na raka piersi przedstawiono w rozdziale 7.

Tabela 30. Inne leki refundowane w Polsce w leczeniu raka piersi (MZ 20/12/2019).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	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
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym												
Anastrozololum	Anastrozol Bluefish, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909990802432	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - dostne 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	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00
Anastrozololum	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909991324315	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - dostne 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	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Anastrozol	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909990 082162	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - dostne inhibitory aromatazy	46,98	49,33	58,15	51,70	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	6,45
Anastrozol	Apo-Nastrol, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909990 802050	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - dostne 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	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	7,98
Anastrozol	Arimidex, tabl. powł., 1 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	05909990 756711	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - dostne 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	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	30,97
Anastrozol	Atrozol, tabl. powł., 1 mg	28 szt. (1 poj. po 28 szt.)	05909991 090029	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - dostne 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	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych	bezpłatny do limitu	7,02

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Anastrozolum	Egistrozol, tabl. powł., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	05909990 082148	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 I rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	11,33
Exemestanium	Etadron, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990 798094	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	64,58	67,81	76,94	55,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	21,55
Exemestanium	Glandex, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990 812202	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	62,76	65,90	75,03	55,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	19,64
Exemestanium	Symex, tabletki drażowane, 25 mg	30 tabl.	05909991 335489	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - do-	62,76	65,90	75,03	55,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormono-	bezpłatny do limitu	19,64

niż w ChPL

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				ustne inhibitory aromatazy						terapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL		
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 szt.	05909991256197	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	151,20	158,76	175,20	175,20	<2>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.	05909991335564	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	155,95	163,75	180,19	175,20	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; 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	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	8,19
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	1 amp.-strz.	0590999082315	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 macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty;	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	88,25
Letrozolum	Aromek, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909991060718	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory	44,06	46,26	55,39	55,39	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe	bezpłatny do limitu	0,00

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				enzymów - dostne inhibitory aromatazy						wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL		
Letrozolum	Clarzole, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909990799923	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - dostne inhibitory aromatazy	48,82	51,26	60,39	55,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	5,00
Letrozolum	Etruzil, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990710201	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - dostne inhibitory aromatazy	51,62	54,20	63,34	55,39	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	7,95
Letrozolum	Lametta, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909991061111	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - dostne inhibitory aromatazy	44,06	46,26	55,39	55,39	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; <2>Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00
Letrozolum	Letrozole Apotex, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909990908608	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - dostne inhibitory aromatazy	52,49	55,11	64,24	55,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	8,85

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				jące - inhibitory enzymów - dostępne inhibitory aromatazy					rzucie hormonoterapii	wanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL		
Letrozolum	Letrozole Bluefish, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	05909990794683	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - dostępne inhibitory aromatazy	43,20	45,36	54,49	54,49	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	0,00
Letrozolum	Lortanda, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	05909991039158	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - dostępne 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	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	6,47
Letrozolum	Symletrol, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	05909990956395	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - dostępne inhibitory aromatazy	47,30	49,67	58,80	55,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	bezpłatny do limitu	3,41
Tamoxifenum	Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990127412	130.0, Leki przeciwnowotworowe	14,58	15,31	18,88	13,94	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny do limitu	4,94

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	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	
				i immunomodulujące - antyestrogeny - tamoksyfen									
Tamoxifenum	Tamoxifen Sandoz, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990331017	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.	05909990775316	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny - tamoksyfen	9,88	10,37	13,94	13,94	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny do limitu	0,00	
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym													
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05055565707531	1006.0, Capecitabinum	74,52	78,25	-	68,04	ICD-10 C50 (m.in.)*		bezpłatny	0	Capecitabinum
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05055565709153	1006.0, Capecitabinum	149,04	156,49	-	136,08	ICD-10 C50 (m.in.)*		bezpłatny	0	Capecitabinum
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05055565707548	1006.0, Capecitabinum	432,00	453,60	-	453,60	ICD-10 C50 (m.in.)*		bezpłatny	0	Capecitabinum
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl.	60 szt.	05909991004736	1006.0, Capecitabinum	75,49	79,26	-	68,04	ICD-10 C50 (m.in.)*		bezpłatny	0	Capecitabinum

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	powł., 150 mg											
Capecitabine	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991004699	1006.0, Capecitabine	503,28	528,44	-	453,60	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Capecitabine
Capecitabine	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	05909991011079	1006.0, Capecitabine	113,40	119,07	-	68,04	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Capecitabine
Capecitabine	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	05909991011239	1006.0, Capecitabine	756,00	793,80	-	453,60	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Capecitabine
Capecitabine	Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909990893515	1006.0, Capecitabine	585,36	614,63	-	453,60	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Capecitabine
Carboplatine	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatine	260,28	273,29	-	273,29	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Carboplatine
Carboplatine	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatine	39,96	41,96	-	41,96	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Carboplatine
Carboplatine	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatine	102,06	107,16	-	107,16	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Carboplatine
Carboplatine	Carbomedac, koncentrat do	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatine	18,25	19,16	-	15,21	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Carboplatine

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	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
	sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml											
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990 816187	1005.0, Carboplatinum	173,88	182,57	-	182,57	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Carboplatinum
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990 450015	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	-	15,21	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Carboplatinum
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990 450022	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	-	45,64	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Carboplatinum
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990 450039	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	-	136,93	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Carboplatinum
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990 662753	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	-	182,57	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Carboplatinum
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do	1 fiol. a	05909990	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	-	38,56	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Carboplatinum

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	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
num	sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	15 ml	776733	tinum								num
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990 776740	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	-	110,00	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Carboplatinum
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990 776726	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	-	13,38	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Carboplatinum
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990 851058	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	-	138,35	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Carboplatinum
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990 477425	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	-	44,00	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Carboplatinum
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990 477432	1005.0, Carboplatinum	102,28	107,39	-	107,39	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Carboplatinum
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990 477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	-	15,21	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Carboplatinum
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do	1 fiol.a 100 ml	05909990 958535	1008.0, Cisplatinum	72,36	75,98	-	75,98	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Cisplatinum

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml											
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990 958481	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	-	9,48	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Cisplatinum
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990 958504	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	-	44,23	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Cisplatinum
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990 838745	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	-	6,57	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Cisplatinum
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990 894772	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	-	65,77	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Cisplatinum
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990 838769	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	-	32,89	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Cisplatinum
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia	1 fiol.po	05909990	1010.1, Cyclophosphamidum	54,96	57,71	-	57,71	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Cyclophosphamidum

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	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
sphamidum	roztworu do wstrzykiwań, 1 g	75 ml	241019	inj.								sphamidum
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990 240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	-	11,54	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Cyclophosphamidum
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990 240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	-	76,15	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Cyclophosphamidum
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990 850280	1013.0, Docetaxelum	432,00	453,60	-	453,60	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Docetaxelum
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990 777006	1013.0, Docetaxelum	54,00	56,70	-	56,70	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Docetaxelum
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990 777020	1013.0, Docetaxelum	216,00	226,80	-	226,80	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Docetaxelum
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,	1 fiol.po 1 ml	05909990 994557	1013.0, Docetaxelum	32,40	34,02	-	34,02	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Docetaxelum

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	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
	20 mg/ml											
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990 994564	1013.0, Docetaxelum	129,60	136,08	-	136,08	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Docetaxelum
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990 994601	1013.0, Docetaxelum	259,20	272,16	-	272,16	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Docetaxelum
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990 429011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	-	9,07	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Doxorubicini hydrochloridum
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990 614837	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	-	86,18	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Doxorubicini hydrochloridum
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990 614844	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	-	172,37	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Doxorubicini hydrochloridum
Doxorubicini hydro-	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 25 ml	05909990 429028	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	-	43,09	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Doxorubicini hydro-

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
chloridum	roztworu do infuzji, 50 mg											chloridum
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990 471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	-	38,56	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Doxorubicinum
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990 471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	-	11,48	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Doxorubicinum
Doxorubicinum	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990 983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1536,00	-	1536,00	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Doxorubicinum
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990 851393	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	-	31,75	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Doxorubicinum
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991 030599	1014.1, Doxorubicinum	15,66	16,44	-	16,44	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Doxorubicinum
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990 851409	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	-	127,01	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Doxorubicinum
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat	1 fiol.po 5 ml	05909990 851386	1014.1, Doxorubicinum	6,70	7,04	-	7,04	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Doxorubicinum

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	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
	do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml											
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991 141882	1014.1, Doxorubicinum	61,56	64,64	-	64,64	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Doxorubicinum
Doxorubicinum	Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	05909990 213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3580,20	3759,21	-	3759,21	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Doxorubicinum
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909991 104313	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,35	-	28,35	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Epirubicini hydrochloridum
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991 104337	1015.0, Epirubicinum	270,00	283,50	-	283,50	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Epirubicini hydrochloridum
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,	1 fiol.po 100 ml	05909991 104344	1015.0, Epirubicinum	540,00	567,00	-	567,00	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Epirubicini hydrochloridum

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	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
200 mg												
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909991 104320	1015.0, Epirubicinum	135,00	141,75	-	141,75	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Epirubicini hydrochloridum
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990 796403	1015.0, Epirubicinum	328,32	344,74	-	344,74	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Epirubicini hydrochloridum
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990 796397	1015.0, Epirubicinum	82,08	86,18	-	86,18	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Epirubicini hydrochloridum
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990 796373	1015.0, Epirubicinum	16,42	17,24	-	17,24	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Epirubicini hydrochloridum
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990 796380	1015.0, Epirubicinum	32,83	34,47	-	34,47	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Epirubicini hydrochloridum
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991 029869	1015.0, Epirubicinum	164,16	172,37	-	172,37	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Epirubicini hydrochloridum
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzy-	1 fiol.po 25 ml	05909990 752515	1015.0, Epirubicinum	128,50	134,93	-	134,93	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Epirubicini hydrochloridum

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	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
ridum	kiwań i infuzji, 2 mg/ml											ridum
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990 776115	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	-	21,55	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Etoposidum
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990 776214	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	-	43,09	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Etoposidum
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990 776313	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	-	86,18	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Etoposidum
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990 776016	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	-	12,93	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Etoposidum
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991 233297	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	-	31,64	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Etoposidum
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 12,5 ml	05909991 198138	1016.0, Etoposidum	28,08	29,48	-	29,48	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Etoposidum

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 20 mg/ml											
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991 233303	1016.0, Etoposidum	60,37	63,39	-	63,39	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Etoposidum
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991 198121	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	-	12,47	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Etoposidum
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990 450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	-	15,30	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Fluorouracilum
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990 336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	-	75,98	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Fluorouracilum
Fluorouracilum	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990 477913	1018.0, Fluorouracilum	14,47	15,19	-	15,19	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Fluorouracilum
Fluorouracilum	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990 477814	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	-	7,94	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Fluorouracilum

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluorouracilum	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990 478019	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	-	75,98	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Fluorouracilum
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990 774784	1018.0, Fluorouracilum	6,05	6,35	-	6,35	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Fluorouracilum
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990 774807	1018.0, Fluorouracilum	60,48	63,50	-	63,50	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Fluorouracilum
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990 774791	1018.0, Fluorouracilum	12,10	12,71	-	12,71	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Fluorouracilum
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990 774777	1018.0, Fluorouracilum	3,02	3,17	-	3,17	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Fluorouracilum
Fulvestrantum	Faslodex, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz. po 5 ml + 2 igły z syst. osł.	05909990 768875	1019.0, Fulvestrant	2700,00	2835,00	-	2835,00	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Fulvestrantum
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,	1 fiol. po 10 ml	05909990 976089	1020.0, Gemcitabinum	81,00	85,05	-	85,05	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Gemcitabinum

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	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
	100 mg/ml											
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990 976096	1020.0, Gemcitabinum	118,80	124,74	-	124,74	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Gemcitabinum
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990 976072	1020.0, Gemcitabinum	17,82	18,71	-	18,71	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Gemcitabinum
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990 976102	1020.0, Gemcitabinum	162,00	170,10	-	170,10	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Gemcitabinum
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990 871032	1020.0, Gemcitabinum	102,60	107,73	-	107,73	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Gemcitabinum
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990 870998	1020.0, Gemcitabinum	27,00	28,35	-	28,35	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Gemcitabinum
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990 871049	1020.0, Gemcitabinum	205,20	215,46	-	215,46	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Gemcitabinum

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	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
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990 241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	-	126,44	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Ifosfamidum
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990 241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	-	228,50	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Ifosfamidum
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990 453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	-	33,98	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Methotrexatum
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990 333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	-	297,68	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Methotrexatum
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991 333447	1028.2, Methotrexatum inj.	283,50	297,68	-	297,68	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Methotrexatum
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.po 20 mg	05909990 098217	1029.0, Mitomycinum	106,92	112,27	-	112,27	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Mitomycinum
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do	1 fiol.po 100 ml	05909990 874446	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	-	272,16	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Paclitaxelum

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	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
	sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml											
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990 874361	1032.0, Paclitaxelum	51,30	53,87	-	53,87	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Paclitaxelum
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990 874385	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	-	76,55	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Paclitaxelum
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990 874347	1032.0, Paclitaxelum	26,46	27,78	-	27,78	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Paclitaxelum
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990 874408	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	-	153,09	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Paclitaxelum
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	05909990 018390	1032.0, Paclitaxelum	108,00	113,40	-	113,40	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Paclitaxelum
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do	1 fiol.po	05909990	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	-	153,09	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Paclitaxelum

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
lum	sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	25 ml	018406	lum								lum
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990 018383	1032.0, Paclitaxelum	32,40	34,02	-	34,02	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Paclitaxelum
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990 018420	1032.0, Paclitaxelum	324,00	340,20	-	340,20	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Paclitaxelum
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990 840274	1032.0, Paclitaxelum	48,60	51,03	-	51,03	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Paclitaxelum
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990 840267	1032.0, Paclitaxelum	14,58	15,31	-	15,31	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Paclitaxelum
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990 840281	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	-	153,09	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Paclitaxelum
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat	1 fiol.po	05909991	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	-	272,16	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Paclitaxelum

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoidy i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
lum	do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	100 ml	037093	lum								lum
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991 037086	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	-	76,55	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Paclitaxelum
Tamoxifenum	Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990 127412	1036.0, Tamoxifenum	14,58	15,31	-	15,31	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Tamoxifenum
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990 775316	1036.0, Tamoxifenum	9,88	10,37	-	10,37	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Tamoxifenum
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990 669493	1041.0, Vincristinum	24,84	26,08	-	26,08	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Vincristini sulfas
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990 669523	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	-	130,41	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Vincristini sulfas
Vinorelbium	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990 173617	1042.1, Vinorelbium inj	529,20	555,66	-	226,80	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Vinorelbium
Vinorelbium	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990 173624	1042.1, Vinorelbium inj	2646,00	2778,30	-	1134,00	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Vinorelbium

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	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
Vinorelbium	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990 945016	1042.2, Vinorelbium p.o.	174,59	183,32	-	136,08	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Vinorelbium
Vinorelbium	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990 945115	1042.2, Vinorelbium p.o.	261,88	274,97	-	204,12	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Vinorelbium
Vinorelbium	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990 573325	1042.1, Vinorelbium inj	540,00	567,00	-	226,80	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Vinorelbium
Vinorelbium	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990 573349	1042.1, Vinorelbium inj	1285,20	1349,46	-	1134,00	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Vinorelbium
Vinorelbium	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990 668045	1042.1, Vinorelbium inj	32,40	34,02	-	22,68	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Vinorelbium
Vinorelbium	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990 668052	1042.1, Vinorelbium inj	162,00	170,10	-	113,40	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Vinorelbium
Vinorelbium	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991 314439	1042.1, Vinorelbium inj	21,60	22,68	-	22,68	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Vinorelbium
Vinorelbium	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,	1 fiol. 5 ml	05909991 314446	1042.1, Vinorelbium inj	108,00	113,40	-	113,40	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Vinorelbium

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	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
10 mg/ml												
Vinorelbium	Vinorelbine Alvo-gen, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991 402365	1042.2, Vinorelbium p.o.	129,60	136,08	-	136,08	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Vinorelbium
Vinorelbium	Vinorelbine Alvo-gen, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991 402389	1042.2, Vinorelbium p.o.	194,40	204,12	-	204,12	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Vinorelbium
Vinorelbium	Vinorelbine Alvo-gen, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991 402402	1042.2, Vinorelbium p.o.	518,40	544,32	-	544,32	ICD-10 C50 (m.in.)*	bezpłatny	0	Vinorelbium
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego												
Lapatynibum	Tyverb, tabl. powł., 250 mg	140 tabl.(but.)	05909990 851973	1068.0, Lapatynib	6457,49	6780,36	-	6780,36	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu B.9.	bezpłatny	0	Lapatynibum
Lapatynibum	Tyverb, tabl. powł., 250 mg	70 tabl.(but.)	05909990 851966	1068.0, Lapatynib	3228,75	3390,19	-	3390,19	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu B.9.	bezpłatny	0	Lapatynibum
Palbociclibum	Ibrance, kapsułki twarde, 100 mg	21 szt.	05907636 977087	1194.0, Palbociclib	9869,04	10362,49	-	10362,49	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu B.9.	bezpłatny	0	Palbociclibum
Palbociclibum	Ibrance, kapsułki twarde, 125 mg	21 szt.	05907636 977094	1194.0, Palbociclib	9869,04	10362,49	-	10362,49	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu B.9.	bezpłatny	0	Palbociclibum
Palbociclibum	Ibrance, kapsułki twarde, 75 mg	21 szt.	05907636 977070	1194.0, Palbociclib	9869,04	10362,49	-	10362,49	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu B.9.	bezpłatny	0	Palbociclibum
Pertuzumabum	Perjeta, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol.	05902768 001006	1147.0, Pertuzumab	11016,00	11566,80	-	11566,80	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu B.9.	bezpłatny	0	Pertuzumabum

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	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
Ribociclibum	Kisqali, tabl. powł., 200 mg	63 szt.	05909991336769	1195.0, Rybocyklib	11826,00	12417,30	-	12417,30	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu B.9.	bezpłatny	0	Ribociclibum
Trastuzumabum emtansinum	Kadcyla, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	05902768001044	1082.1, Trastuzumab emtanzyna	7760,88	8148,92	-	8148,92	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu B.9.	bezpłatny	0	Trastuzumabum emtansinum
Trastuzumabum emtansinum	Kadcyla, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. proszku	05902768001051	1082.1, Trastuzumab emtanzyna	12417,84	13038,73	-	13038,73	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu B.9.	bezpłatny	0	Trastuzumabum emtansinum

* w tabeli podano wszystkie leki refundowane z listy chemioterapii dla rozpoznania o kodzie ICD-10 C50

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

10.4 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 31. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.9. LECZENIE RAKA PIERSI (ICD-10 C 50) (MZ 20/12/2019).

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, albo b) nowotwór w stadium zaawansowania III, jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego albo c) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem; 4) leczenie chirurgiczne lub jego zamiar o założeniu radykalnym polegające na: <ol style="list-style-type: none"> a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii lub b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pa- 	<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 powinno być prowadzone wyłącznie trastuzumabem (w skojarzeniu z radioterapią lub hormonoterapią – jeżeli są wskazania do ich stosowania).</p> <p>Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznović jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) Rozpoczęcie leczenia jest możliwe podczas stosowania chemioterapii, radioterapii lub hormonoterapii. 4) Nie należy stosować trastuzumabu jednocześnie z antracyklinami. 5) Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa: <ol style="list-style-type: none"> a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań (w tym w schemacie określonym w pkt 2 lit. d) albo b) do czasu wystąpienia progresji choroby albo c) do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym. 6) W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie 	<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 hybridyzacji 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 leczeniem, k) EKG, l) badanie ECHO; m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, n) test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę). <p>1.2. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badania wykonywane nie rzadziej niż: <ol style="list-style-type: none"> a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii: <ul 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 paklitakselu),

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>chowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartownicze- go, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzają- ce).</p> <p>Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypad- ku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3 lit. c.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i ba- dania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; 6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek; 7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz tj. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych); 8) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego; 9) stan sprawności 0-1 wg WHO; 10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. 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) niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA); 4) niestabilność hemodynamiczna w przebiegu: <ol style="list-style-type: none"> a) choroby wieńcowej, b) zastawkowej wady serca, c) nadciśnienia tętniczego, d) innych sytuacji klinicznych (np. wieloletniej lub niekontrolo- wanej cukrzycy); 5) frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO; 6) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współ- istniejącymi; 7) okres ciąży i karmienia piersią; 8) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze; 9) stan sprawności 2-4 wg WHO; 	<p>leczenia uzupełniającego trastuzumabem po przerwie trwającej dłużej niż 60 dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wy- kluczenie sytuacji, w których przerwy spowodowane zostały wystąpieniem działań niepożądanych lub progresją choroby.</p> <p>2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzu- mabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady poda- wania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie odpowiednio z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji pertuzu- mabu i aktualną ChPL na dzień wydania decyzji trastuzumabu 2) Pertuzumab i trastuzumab można podawać w dowolnej kolejno- ści. 3) Całość zaplanowanego leczenia cytostatykami powinna być po- dana przed operacją, a leczenie uzupełniające prowadzone jest trastuzumabem zgodnie z wytycznymi pkt. 1 programu: „Le- czenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem” 4) Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastu- zumabem i chemioterapią to <ol style="list-style-type: none"> a) od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzuma- bem i chemioterapią albo b) do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym uniemożliwiających w opinii lekarza prowadzące- go kontynuowanie terapii. <p>Po zabiegu operacyjnym stosuje się leczenie uzupełniające trastuzu- mabem. Łącznie leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe i całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań trastuzumabu.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) Nie stosuje się pertuzumabu i trastuzumabu łącznie z antracy- klinami. 6) W przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu. 	<ul style="list-style-type: none"> – poziom kreatyniny, – poziom AlAT, – poziom AspAT, – stężenie bilirubiny, <ol style="list-style-type: none"> 2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni: <ol style="list-style-type: none"> a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem). Dobór badań musi umożliwić ocenę od- powiedzi na leczenie. 3) Badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończe- niu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki): <ol style="list-style-type: none"> a) EKG, b) ECHO. <p>2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzu- mabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2), stopień ekspresji receptorów ER i PGR, b) morfologia krwi z rozmazem, c) poziom kreatyniny, d) poziom AlAT, e) poziom AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) USG lub TK jamy brzusznej – wybór rodzaju badania w zależ- ności od możliwości oceny wymiarów zmian, h) RTG lub TK klatki piersiowej – wybór rodzaju badania w za- leżności od możliwości oceny wymiarów zmian, i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej), j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytu- acjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem, k) EKG, l) badanie ECHO

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2- dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>10) współistnienie innych aktywnych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawno-komórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskało całkowitej remisji.</p> <p>2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi; 2) nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+ w badaniu ISH); 3) wyjściowy (pierwotny) stopień zaawansowania: <ol style="list-style-type: none"> a) nowotwór w stadium III wyjściowego zaawansowania jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego (w tym rak zapalny) lub b) nowotwór pierwotnie operacyjny z guzem > 2 cm i zajęтыми węzłami chłonnymi lub ujemnym stanem receptorów ER i PgR 4) zamiar leczenia chirurgicznego o założeniu radykalnym polegającym na: <ol style="list-style-type: none"> a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych albo biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii lub b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające). 5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; 6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek; 	<p>3. Leczenie trastuzumabem emtanzyną chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.</p> <p>Zalecaną dawką trastuzumabu emtanzyny jest 3,6 mg/kg masy ciała, podawaną w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy).</p> <p>Postępowanie w przypadku objawowych działań niepożądanych może wiązać się z czasowym przerwaniem terapii, zmniejszeniem dawki lub zakończeniem leczenia trastuzumabem emtanzyną.</p> <p>Dawkę trastuzumabu emtanzyny należy, w razie potrzeby, redukować wg następującego schematu (zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego na dzień wydania decyzji):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dawka początkowa 3,6 mg/kg mc; 2) pierwsza redukcja dawki: 3,0 mg kg mc; 3) druga redukcja dawki: 2,4mg/kg mc. <p>Jeśli istnieje konieczność dalszej redukcji dawki, to należy zakończyć leczenie trastuzumabem emtanzyną.</p> <p>Nie należy zwiększać dawki trastuzumabu emtanzyny po jej redukcji. Leczenie należy prowadzić do czasu progresji nowotworu lub nieakceptowalnej toksyczności</p> <p>4. Leczenie przerzutowego 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) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy lub b) w monoterapii. 3) Leczenie trastuzumabem trwa do czasu: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienia progresji choroby lub b) wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym. <p>5. 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>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> <ul style="list-style-type: none"> – morfologia krwi z rozmazem, – poziom kreatyniny, – poziom ALAT, – poziom AspAT, – stężenie bilirubiny, <p>b) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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. – EKG, <p>c) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca). <p>3. Leczenie trastuzumabem emtanzyną chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.</p> <p>3.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Badanie immunohistochemiczne i/lub hybrydyzacji in situ potwierdzające nadekspresję HER2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej); b) morfologia krwi z oznaczeniem liczby neutrofilii i liczby płytek krwi, stężenie kreatyniny, aktywność ALAT i AspAT, stężenie bilirubiny, stężenie sodu, potasu i wapnia w surowicy; c) RTG lub KT klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; d) USG jamy brzusznej lub TK jamy brzusznej lub TK jamy brzusznej i miednicy, (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni, (w zależności od sytuacji klinicznej) wybór rodzaju badania w zależ-

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz tj. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych);</p> <p>8) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;</p> <p>9) stan sprawności 0-1 wg WHO;</p> <p>10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <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, d) innych sytuacji klinicznych (np. wieloletniej lub niekontrolowanej cukrzycy); 6) frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO lub MUGA; 7) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi; 8) okres ciąży i karmienia piersią; 9) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze; 10) przeciwwskazania do stosowania pertuzumabu wynikające z nadwrażliwości na pertuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze 	<p>6. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem</p> <p>Dawkowanie pertuzumabu, trastuzumabu, docetakselu, kryteria i sposób modyfikowania dawkowania leków oraz zasady czasowego wstrzymania podawania, leków w programie zgodnie z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji pertuzumabu.</p> <p>7. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklidem lub rybocyklidem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklidem w skojarzeniu z fulwestrantem</p> <p>Dawkowanie palbocyklidu i rybocyklidu w programie oraz modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji.</p>	<p>ności od możliwości oceny wymiarów zmian;);</p> <p>e) scyntygrafia kośćca i inne badania obrazowe w zależności od oceny sytuacji klinicznej;</p> <p>f) EKG i ECHO (lub MUGA) serca;</p> <p>g) konsultacja kardiologiczna - jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG i/lub ECHO (MUGA);</p> <p>h) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne);</p> <p>i) próba ciążowa (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę).</p> <p>3.2. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) przed każdym kolejnym cyklem leczenia: <ul style="list-style-type: none"> – morfologia krwi z oznaczeniem liczby neutrofilii i liczby płytek krwi, stężenia sodu, potasu i wapnia, kreatyniny, bilirubiny, aktywności ALAT i AspAT; b) EKG i ECHO w trzecim oraz szóstym miesiącu, później w przypadku klinicznych wskazań; dodatkowo w razie klinicznych wskazań; c) badania obrazowe dokumentujące odpowiedź na leczenie wykonywane są w zależności od wyjściowej metody obrazowej oraz lokalizacji zmian chorobowych nie rzadziej niż co 3 miesiące lub w przypadku wskazań klinicznych; d) scyntygrafia kośćca (u chorych z przerzutami do kości) nie rzadziej niż co 6 miesięcy. <p>4. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem lub lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>4.1. 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,

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<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 podstawnokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakiegokolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji.</p> <p>3. Leczenie trastuzumabem emtanzyną chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.</p> <p>3.1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi:</p> <p>a) uogólniony lub</p> <p>b) miejscowo zaawansowany nieresekcyjny;</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) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej terapii zawierającej trastuzumab i taksoid (podawane jednocześnie lub sekwencyjnie):</p> <p>a) w przypadku chorych leczonych uzupełniająco trastuzumabem nawrót choroby musi nastąpić w trakcie leczenia lub przed upływem sześciu miesięcy od jego zakończenia,</p> <p>b) w przypadku chorych leczonych z powodu nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi</p> <p>– udokumentowane niepowodzenie leczenia pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem lub trastuzumabem i taksoidem lub</p> <p>– udokumentowane niepowodzenie terapii lapatynibem z kapecytabiną (konieczne wcześniejsze leczenie z udziałem taksoidu i trastuzumabu);</p> <p>4) stan sprawności 0-2 według WHO;</p> <p>5) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek;</p> <p>6) 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 u chorych bez przerzutów do wątroby i do 5-krotnego wzrostu aktywności transami-</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>4.2. 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 lub w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy:</p> <p>– morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem cytostatyku),</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 3 miesiące:</p> <p>a) USG jamy brzusznej lub badanie tomografii komputerowej w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian)</p> <p>b) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),</p> <p>c) scyntygrafia kośćca lub inne badanie obrazowe (w zależności od oceny klinicznej),</p> <p>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>

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>naz u chorych z przerzutami do wątroby);</p> <p>7) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;</p> <p>8) wykluczenie innych współwystępujących poważnych chorób, w tym innych nowotworów (z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub raka podstawnomórkowego skóry) leczonych z założeniem paliatywnym lub radykalnym przy nieuzyskaniu remisji choroby;</p> <p>9) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA serca z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%.</p> <p>Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni trastuzumabem emtanzyną w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>3.2. Kryteria uniemożliwiające udział w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wcześniejsze leczenie trastuzumabem emtanzyną (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni trastuzumabem emtanzyną w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego) 2) Nadwrażliwość na trastuzumab lub trastuzumab emtanzynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) przeciwwskazania do udziału w programie wynikające z przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL na dzień wydania decyzji; 4) istotna niewydolność serca, ciężkie zaburzenia rytmu oraz niestabilna choroba wieńcowa występujące w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia; 5) ciąża i karmienie piersią. <p>3.3. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie trastuzumabem emtanzyną powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań, które uniemożliwiają kontynuację terapii.</p>		<p>5. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem</p> <p>5.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) badanie immunohistochemiczne i/lub metodą hybrydyzacji in situ receptorowego białka HER2 lub amplifikacji genu HER2); b) morfologia krwi a rozmazem; c) oznaczenie stężenia kreatyniny; d) oznaczenie aktywności ALAT; e) oznaczenie aktywności AspAT; f) oznaczenie stężenia bilirubiny; g) oznaczenie stężenia fosfatazy zasadowej; h) oznaczenie stężenia sodu; i) oznaczenie stężenia potasu; j) oznaczenie stężenia wapnia; k) RTG lub KT klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; l) USG lub KT jamy brzusznej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; m) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej); n) EKG i ECHO serca, konsultacja kardiologiczna; o) próba ciążowa (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę); p) KT lub MRI mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne). <p>5.2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące w czasie wyłącznego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu: <ul style="list-style-type: none"> – morfologia krwi a rozmazem; – oznaczenie stężenia kreatyniny; – oznaczenie aktywności ALAT; – oznaczenie aktywności AspAT; – oznaczenie stężenia bilirubiny. – oznaczenie stężenia sodu; – oznaczenie stężenia potasu;

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>4.1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka piersi <ol style="list-style-type: none"> a) z przerzutami (IV stopień zaawansowania) – dotyczy trastuzumabu i lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną albo b) miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania – dotyczy wyłącznie trastuzumabu; 2) udokumentowana nadekspresja HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu ISH); 3) wcześniejsze leczenie: <ol style="list-style-type: none"> a) udokumentowane niepowodzenie leczenia z wykorzystaniem: <ul style="list-style-type: none"> – chemioterapii z użyciem antracyklin lub w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania antracyklin leków z innej grupy – dla trastuzumabu stosowanego z lekiem o działaniu cytotoksycznym lub – co najmniej 2 linii chemioterapii z użyciem antracyklin i taksoidów - dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii albo b) brak wcześniejszej chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi – wyłącznie dla trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, albo c) udokumentowana progresja po leczeniu trastuzumabem – dla lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną; 4) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; 5) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek; 6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (u chorych bez przerzutów do wątroby wzrost aktywności transaminaz nie może przekraczać 3-krotności górnej granicy normy); 7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego; 8) nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z za- 		<ul style="list-style-type: none"> – oznaczenie stężenia wapnia. <ol style="list-style-type: none"> b) Co 3 miesiące: <ul style="list-style-type: none"> – EKG i ECHO; c) Konsultacja kardiologiczna w zależności od wskazań klinicznych. d) Co 3 miesiące lub w przypadku wskazań klinicznych (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): <ul style="list-style-type: none"> – USG lub KT jamy brzusznej, – RTG lub KT klatki piersiowej. e) Nie nadziej niż co 6 miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> – scyntygrafia kośćca (w odniesieniu do chorych z przerzutami do kości). <p>6. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklidem lub rybocyklidem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklidem w skojarzeniu z fulwestrantem</p> <p>6.1. Wykaz badań przy kwalifikacji</p> <p>6.1.1.W leczeniu palbocyklidem</p> <ol 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; 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>6.1.2. W leczeniu rybocyklidem</p>

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>wansowanym 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>4.2. 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 wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji; 7) wcześniejsze stosowanie trastuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym – nie dotyczy leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną. <p>5. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) uogólnionym lub 2) miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. <p>5.1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzone histologicznie: 		<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 <55 lat h) RTG lub KT lub MR klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; i) USG lub KT lub MR jamy brzusznej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; j) scyntygrafia kości w zależności od oceny sytuacji klinicznej; k) EKG z oceną odstępu QT; l) KT lub MR mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne). <p>6.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>6.2.1 Monitorowanie leczenia palbocyklibem</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem na początku każdego cyklu oraz po 2 tygodniach stosowania palbocyklibu w cyklach 1 i 2.; b) Badania do wykonania co trzy cykle leczenia: <ul style="list-style-type: none"> – stężenie kreatyniny oraz wskaźnika GFR; – stężenie bilirubiny; – aktywność AlAT; – aktywność AspAT; – 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).

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>a) rak piersi uogólniony lub b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe 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>5.2. Określenie czasu leczenia w programie: Leczenie skojarzone pertuzumabem, trastuzumabem i docetaksem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym. Chore powinny otrzymać przynajmniej 6 cykli docetakselu, wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację. Jeżeli leczenie docetaksem 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>5.3. 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) cięża i karmienie piersią; 6) stosowanie w przeszłości z powodu uogólnionego raka piersi chemioterapii lub terapii przeciw-HER2; 	<p>6.2.2 Monitorowanie leczenia rybocyklidem</p> <p>c) 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; – poziom aktywności AspAT; – stężenie bilirubiny – stężenie elektrolitów <p>d) 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>e) 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>7. 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) Uzupelnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia. <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>	

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>7) przebyte leczenie uzupełniające trastuzumabem, jeżeli okres od zakończenia terapii trastuzumabem 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>6. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklidem lub rybocyklidem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklidem w skojarzeniu z fulwestrantem</p> <p>6.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>6.1.1. Kryteria kwalifikacji leczeniem palbocyklidem:</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 palbocyklidu z inhibitorami 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. 6) W przypadku skojarzenia palbocyklidu z fulwestrantem progresja raka piersi <ol style="list-style-type: none"> a) w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej lub b) w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu <p>Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie 1 linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi;</p>		

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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

7) Stan:

a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):

- stan po obustronnym usunięciu jajników
- brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn)
- brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, 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.

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.

6.1.2. 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;

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ol style="list-style-type: none"> 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 estrogenowych (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 hybrydizacji in situ (ISH)); 5) brak wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi; 6) stan sprawności 0-1 wg WHO; <p>Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.</p> <p>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.</p> <p>6.2. Kryteria uniemożliwiające udział w programie:</p> <p>6.2.1. Kryteria uniemożliwiające udział w leczeniu palbocyklibem:</p> <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 nie wymagających leczenia przeciwobrzękowego (dopuszczalne jest stosowanie stabilnych dawek leków przeciwpadaczkowych – o ile nie znajdują się one na liście leków, których nie należy stosować łącznie z palbocyklibem) 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 palbocyklibu z inhibitorami aromatazy; 4) Wcześniejsze leczenie inhibitorem CDK4/6 (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni palbocyklibem w ramach innego sposobu 		

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>bu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego)</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) Wcześniejsze leczenie fulwestrantem w przypadku skojarzenia palbocyklibu z fulwestrantem; 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 jakiegokolwiek inny składnik leków. 		
<p>6.2.2. Kryteria uniemożliwiające udział w leczeniu rybocyklibem</p> <ol style="list-style-type: none"> 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: <ol style="list-style-type: none"> a) od zakończenia leczenia miejscowego (radioterapia lub chirurgia) minęło więcej niż 4 tygodnie 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 pro- 		

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>gramu lekowego)</p> <p>9) przebyte leczenie (neo)adjuwantowe z wykorzystaniem niesteroidowych inhibitorów aromatazy, jeżeli okres od zakończenia terapii do nawrotu raka piersi był krótszy niż 12 miesięcy.</p> <p>6.3. Określenie czasu leczenia w programie: Leczenie skojarzone palbocyklibem lub rybocyklibem z inhibitorem aromatazy lub palbocyklibem z fulwestrantem 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.</p> <p>7. Wyłączenie z programu</p> <p>7.1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) progresja choroby nowotworowej, b) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 wg WHO, c) istotna klinicznie i utrzymująca się toksyczność stopnia przynajmniej 3 wg WHO, d) pojawienie się objawów nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie, lub substancje pomocnicze; <p>7.2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem 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) okres ciąży i karmienia piersią. <p>7.3. Leczenie trastuzumabem emtanzyną chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.</p> <ul style="list-style-type: none"> a) utrzymujące się i istotne klinicznie objawy niepożądane stopnia przynajmniej 3 wg skali CTCAE; b) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia; c) ciąża, karmienie piersią d) rezygnacja pacjentki. 		

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>7.4. 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>7.5. 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 leczenia; d) ciąża. <p>7.6. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 		

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

10.6 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKCYJA]	niezaspokojone potrzeby, epidemiologia, dobór komparatorów, dobór punktów końcowych, zakres analizy klinicznej, korekta
[REDAKCYJA]	definicja populacji docelowej, niezaspokojone potrzeby, dobór komparatorów, dobór punktów końcowych, zakres analizy klinicznej, przegląd rekomendacji refundacyjnych, załączniki
[REDAKCYJA]	liczebność populacji docelowej, zakres analizy ekonomicznej i analizy wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKCYJA]	zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Spis Tabel

Tabela 1. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (<i>ICD-10 2016</i>).....	14
Tabela 2. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów piersi (<i>ICD-11 2018</i>).....	15
Tabela 3. Klasyfikacja ICD-11 dotycząca umiejscowienia guza (<i>ICD-11 2018</i>).....	15
Tabela 4. Czynniki większego ryzyka zachorowania (<i>Krzemieński 2019, Jassem 2018</i>).....	16
Tabela 5. Czynniki zwiększające ryzyko raka piersi u kobiet (<i>ACS 2015</i>).....	17
Tabela 6. Grupy ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi/jajnika (<i>Jassem 2018</i>).....	18
Tabela 7. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (rewizja 8. TNM z 2017 r.) (<i>Krzemieński 2019</i>).....	19
Tabela 8. Badania pomocnicze wykorzystywane w celu rozpoznania raka piersi.....	20
Tabela 9. Kategorie końcowych wniosków wg systemu BIRADS (<i>Jassem 2018</i>).....	21
Tabela 10. Uproszczona klasyfikacja WHO nowotworów piersi (<i>Jassem 2018</i>).....	22
Tabela 11. Ocena stopnia histologicznej złośliwości (<i>Jassem 2018</i>).....	23
Tabela 12. Skala oceny HER2 i interpretacja wg ASCO/CAP (<i>Jassem 2018</i>).....	24
Tabela 13. Ocena stanu receptora HER2 metodami hybrydyzacji <i>in situ</i> (<i>Jassem 2018</i>).....	24
Tabela 14. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów (<i>Jassem 2018</i>).....	25
Tabela 15. Zestawienie wszystkich rodzajów kosztów gospodarczych dla społeczeństwa spowodowanych rakiem piersi (ICD-10: C50) w Polsce, w latach 2010-2014 [mln zł] (na podst. <i>Nojszewska 2016</i>).....	31
Tabela 16. Elementy raportu patomorfologicznego z wycięcia naciekającego raka piersi (<i>Jassem 2018</i>).....	37
Tabela 17. Ocena odpowiedzi na leczenie systemowe w raku piersi według Pinder (<i>Pinder 2007, za: Jassem 2018</i>).....	39
Tabela 18. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu okołoperacyjnym HER2-dodatniego raka piersi (<i>Jassem 2018</i>).....	43
Tabela 19. Leczenie systemowe zalecane u chorych z rakiem HER2-dodatnim (na podst. <i>St Gallen 2019</i>).....	44
Tabela 20. Schematy leczenia adiuwantowego zalecane przez NCCN u chorych na HER2-dodatniego raka piersi (<i>NCCN 2019</i>).....	52
Tabela 21. Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia adiuwantowego chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi.....	59
Tabela 22. Współczynnik śmiertelności z powodu raka piersi standaryzowany wiekiem (ASR) w wybranych krajach Unii Europejskiej w latach 2005-2009, 2010-2014 oraz prognozowany na rok 2019, wraz ze zmianą procentową pomiędzy latami 2010-2014 a 2019 (na podst. <i>Malvezzi 2019</i>).....	63
Tabela 23. Opis ocenianej interwencji - <i>Kadcyla</i> [®] (trastuzumab emtanzyna).....	72
Tabela 24. Rekomendacje AOTMiT dotyczące trastuzumabu emtanzyna w leczeniu raka piersi.....	80

Kadcyla[®] (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoidy i lek anty-HER2

Tabela 25. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego <i>Kadcyla</i> [®] stosowanego w leczeniu adiuwantowym.....	82
Tabela 26. Schemat PICOS ustalony dla analizy klinicznej oceniającej koniugat trastuzumab emtanzyna w leczeniu adiuwantowym.	89
Tabela 27. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji w dokumentach uwzględnionych w przeglądzie wytycznych klinicznych.....	93
Tabela 28. Opis komparatora – trastuzumab (na podst. ChPL Herceptin).....	99
Tabela 29. Szczegółowe dane dotyczące refundacji trastuzumabu w Polsce (<i>MZ 20/12/2019</i>).	109
Tabela 30. Inne leki refundowane w Polsce w leczeniu raka piersi (<i>MZ 20/12/2019</i>).	110
Tabela 31. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.9. LECZENIE RAKA PIERSI (ICD-10 C 50) (<i>MZ 20/12/2019</i>).	137
Tabela 32. Wnioskowany program lekowy POOPERACYJNE LECZENIE RAKA PIERSI KONIUGATEM TRASTUZUMAB EMTANZYNA (KADCYLA) (ICD-10 C 50).....	152

Kadcyla[®] (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Spis Wykresów

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi w Polsce (w latach 1999-2016), u obu płci (<i>KRN 2019b</i>)	29
--	----

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Piśmiennictwo

- ACS 2015** American Cancer Society. Breast Cancer. Facts & Figures 2015-2016. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2015.
- 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: <https://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2019/>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019
- 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: <https://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2019/>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, z ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostępne online na stronie: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
Ostatni dostęp w dniu 18.12.2019 r.
- AOTMiT O 15/2017** Opinia nr 15/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kadcyła (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania oncentratu roztworu do infuzji á 100 mg; Kadcyła (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 160 mg, we wskazaniu rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
- AOTMiT ORP 390/2017** Opinia Rady Przejrzystości nr 390/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyła (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10 C50.9)
- AOTMiT RP 3/2019** Rekomendacja nr 3/2019 z dnia 17 stycznia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kadcyła (trastuzumab emtansyna) w ramach program lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.
- AOTMiT SRP 4/2019** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2019 z dnia 14 stycznia 2019 roku w sprawie oceny leku Kadcyła (trastuzumab emtansinum) w ramach program lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.
- 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 Jun 1;2(6):751-60. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6113.
- Burstein 2019** Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, Colleoni M, Denkert C, Piccart-Gebhart M, Regan M, Senn HJ, Winer EP, Thurlimann B; Members of the St.

Kadcyła® (trastuzumab emtansyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

- Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. 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. *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1541-1557. doi: 10.1093/annonc/mdz235.
- CADTH 2020** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Initial Recommendation for Trastuzumab Emtansine (Kadcyla) for Early Breast Cancer. pERC Meeting: December 12, 2019. Published: January 3, 2020. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/trastuzumab-emtansine-kadcyla-early-breast-cancer-ebc-details>
Data ostatniego dostępu: 03.01.2020 r.
- Cameron 2017** Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, Castro G Jr, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Al-Sakaff N, Lauer S, McFadden E, Leyland-Jones B, Bell R, Dowsett M, Jackisch C; 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.
- Caparica 2019** Caparica R, Lambertini M, Pondé N, Fumagalli D, de Azambuja E, Piccart M. Post-neoadjuvant treatment and the management of residual disease in breast cancer: state of the art and perspectives. *Ther Adv Med Oncol.* 2019; , Vol. 11: 1–23. doi: 10.1177/1758835919827714
- Cardoso 2019** Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S and Senkus E. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 30: 1194–1220, 2019, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>.
- CHMP 2013** European Medicines Agency Summary of opinion – Kadcyla. EMA/CHMP/572965/2013 z dnia 19 września 2013 r. Dostępne online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-kadcyla_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.12.2019 r.
- CHMP 2019** European Medicines Agency Summary of opinion (post authorization) – Kadcyla. EMA/CHMP/615141/2019 z dnia 14 listopada 2019 r. Dostępne online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-kadcyla-ii/45_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.12.2019 r.
- ChPL Herceptin 2019** Charakterystyka produktu leczniczego Herceptin z dnia 14 października 2019 r., dostępna pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>
Dostęp w dniu 18.12.2019
- ChPL Kadcyla 2019** Charakterystyka produktu leczniczego Kadcyla z dnia 16 grudnia 2019 r., dostępna pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h885.htm>
Dostęp w dniu 03.01.2020
- Christinat 2012** Christinat A, Pagani O. Fertility after breast cancer. *Maturitas.* 2012;73(3):191-6.
- 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.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

- 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 2016** European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man – Revision 2. Published 15/02/2016. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/appendix-4-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-condition-specific-guidance>
Data ostatniego dostępu: 03.01.2020 r.
- EMA 2017a** Wytuczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2017 r. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 18.12.2019 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 pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using>
Data ostatniego dostępu: 18.12.2019 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 pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 18.12.2019 r.
- FDA 2014** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. October 2014. Dokument dostępny online: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pathologic-complete-response-neoadjuvant-treatment-high-risk-early-stage-breast-cancer-use-endpoint>
Data ostatniego dostępu: 03.01.2020 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-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>
Data ostatniego dostępu: 18.12.2019 r.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

- FDA 2019** Food and Drug Administration. FDA approves ado-trastuzumab emtansine for early breast cancer. Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ado-trastuzumab-emtansine-early-breast-cancer>
Data ostatniego dostępu: 09.12.2019 r.
- FDA Kadcyła 2019** Food and Drug Administration. Full prescribing information – Kadcyła. Dostępne online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125427s105lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 09.12.2019 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.
- GLOBOCAN 2018** International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. *Breast.* May, 2019. Dostępne online: <http://gco.iarc.fr/>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019 r.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hsu 2013** Hsu T, Ennis M, Hood N, Graham M, Goodwin PJ. Quality of life in long-term breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2013 Oct 1;31(28):3540-8.
- ICD-10 2016** ICD-10 Version:2016. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C50-C50>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019 r.
- ICD-11 2018** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (December 2018). Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1047754165>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019 r.
- Jagiello-Gruszfeld 2019** Agnieszka Jagiello-Gruszfeld. Niezaspokojone potrzeby i nowe nadzieje terapeutyczne dla chorych na raka piersi. I Wiosenna Akademia Immuno-Onkologiczna dla Dziennikarzy, Warszawa 11 czerwca 2019 r. Prezentacja dostępna pod adresem: <https://immuno-onkologia.pl/wiosenna-akademia-immuno-onkologiczna-dla-dziennikarzy/>
Data ostatniego dostępu: 26.12.2019 r.
- Jassem 2018** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B i in. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027. 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 Kadcyła 2013** Union Register of medicinal products for human use. Product information: Kadcyła. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2013:380:FULL&from=EN>
Data ostatniego dostępu: 26.12.2019 r.
- KE Kadcyła 2019** Union Register of medicinal products for human use. Product information: Kadcyła. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191216146788/dec_146788_pl.pdf

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Data ostatniego dostępu: 03.01.2020 r.

- Kennecke 2010** Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3271-7.
- Koo 2017** Koo MM, von Wagner C, Abel GA. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiology* 48 (2017) 140–146
- KRN 2019a** Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp on-line pod adresem: <http://onkologia.org.pl/>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019 r.
- KRN 2019b** Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia – Dane statystyczne.
Dostępne on-line pod adresem: <http://onkologia.org.pl/raporty/>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019 r.
- Krzemieniecki 2019** Krzemieniecki K, Krzakowski M, Komorowski A. Rak piersi w: Gałęcki P. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna 2019.
- Malvezzi 2019** Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(5):781-787. doi:10.1093/annonc/mdz051.
- 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 onkologiczne 2018. <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/#tab-2018>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019
- MPZ 2018** Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski na rok 2018.
Dostępne online pod adresem: <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/>
- Musiał 2013** Musiał Z, Sendecka W, Zalewska-Puchała J. Jakość życia po mastektomii. *Problemy Pielęgniarstwa* 2013; 21 (1): 38–46.
- 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 20/12/2019** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r.
- 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->. Data ostatniego dostępu: 16.12.2019
- NCCN 2019** National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Breast Cancer, Version 3.2019 — September 6, 2019. Available at: NCCN.org.
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019.
- Nojszewska 2016** Nojszewska E. Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. Instytut Innowacyjna Gospodarka 2016. Dostępne online:

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

<http://ingos.pl/pl/wszystkie-publicacje>

Data ostatniego dostępu: 16.12.2019

Perry 2007

Perry S, Kowalski T, Chang Ch. Quality of life assessment in women with breast cancer: benefits, acceptability and utilization. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007, 5:24.

Pinder 2007

Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*. 2007 Mar;50(4):409-17.

PUO 2014

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

Jassem J, Krzakowski M. Rak piersi. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Pod redakcją: Krzakowski M, Warzocha K. Tom I, 211 – 263.

Aktualizacja dostępna online pod adresem: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersii.pdf

Randall 2019

Randall LM, Coakley K. Badania pojedynczych genów w opiece ginekologicznej – przewodnik dla początkujących. *Ginekologia po dyplomie* 2019;01. Dostęp on-line pod adresem: <https://podyplomie.pl/ginekologia/31862,badania-pojedynczych-genow-w-opiece-ginekologicznej-przewodnik-dla-poczatkujacych>

Data ostatniego dostępu: 16.12.2019



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

St Gallen 2019

Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Gnani 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>

Swain 2015

Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):724-34.

Szewczyk 2011

Szewczyk K. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi. W: Kornafel J (red.). *Rak Piersi*. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;5-13.

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.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

- von Minckwitz 2019a** von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 13;377(2):122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643.
- von Minckwitz 2019b** 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.