

LECZENIE RAKA PIERSI (ICD-10 C 50)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	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> <p>1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi;</p> <p>2) nadekspresja HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);</p> <p>3) stopień zaawansowania:</p> <p>a) nowotwór pierwotnie klinicznie operacyjny:</p> <p>– wyjściowo średnica guza powyżej 10 mm lub cecha cN1, jeżeli chore otrzymują systemowe leczenie przedoperacyjne (w tym zawierające trastuzumab),</p> <p>lub</p> <p>– średnica komponentu inwazyjnego powyżej 10 mm lub obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanego systemowego leczenia przedoperacyjnego,</p> <p>albo</p> <p>b) nowotwór w stadium zaawansowania III, jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego</p>	<p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem</p> <p>1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z ChPL.</p> <p>2) W programie lekowym trastuzumab podaje się:</p> <p>a) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami,</p> <p>b) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem,</p> <p>c) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny,</p> <p>d) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem paklitakselu w monoterapii,</p> <p>e) w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej.</p> <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>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem</p> <p>1.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <p>a) dostępny wynik badania immunohistochemicznego lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, stopień ekspresji receptorów ER i PGR),</p> <p>b) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>c) poziom kreatyniny,</p> <p>d) poziom AlAT,</p> <p>e) poziom AspAT,</p> <p>f) stężenie bilirubiny,</p> <p>g) USG jamy brzusznej,</p> <p>h) RTG klatki piersiowej,</p> <p>i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej),</p> <p>j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem,</p> <p>k) EKG,</p>

<p>albo</p> <p>c) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem;</p> <p>4) leczenie chirurgiczne lub jego zamiar o założeniu radykalnym polegające na:</p> <p>a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii</p> <p>lub</p> <p>b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające).</p> <p>Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3 lit. c.</p> <p>5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;</p> <p>6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek;</p> <p>7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz tj. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych);</p> <p>8) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;</p> <p>9) stan sprawności 0-1 wg WHO;</p> <p>10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznowić jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym.</p> <p>3) Rozpoczęcie leczenia jest możliwe podczas stosowania chemioterapii, radioterapii lub hormonoterapii.</p> <p>4) Nie należy stosować trastuzumabu jednocześnie z antracyklinami.</p> <p>5) Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa:</p> <p>a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań (w tym w schemacie określonym w pkt 2 lit. d)</p> <p>albo</p> <p>b) do czasu wystąpienia progresji choroby</p> <p>albo</p> <p>c) do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>6) W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem po przerwie trwającej dłużej niż 60 dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy spowodowane zostały wystąpieniem działań niepożądanych lub progresją choroby.</p> <p>2. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem</p> <p>1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z ChPL.</p> <p>2) W programie lekowym trastuzumab podaje się:</p>	<p>l) badanie ECHO,</p> <p>m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego,</p> <p>n) test ciążowy (u kobiet w wieku przedmenopauzalnym).</p> <p>1.2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Badania wykonywane nie rzadziej niż:</p> <p>a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii</p> <p>b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii:</p> <p>– morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu),</p> <p>– poziom kreatyniny,</p> <p>– poziom AlAT,</p> <p>– poziom AspAT,</p> <p>– stężenie bilirubiny,</p> <p>2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni:</p> <p>a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem). Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>3) Badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych</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 niekontrolowanej cukrzycy); 5) frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO; 6) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi; 7) okres ciąży i karmienia piersią; 8) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze; 9) stan sprawności 2-4 wg WHO; 10) współistnienie innych aktywnych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji. <p>2. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka piersi 	<ol style="list-style-type: none"> a) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy lub b) w monoterapii. <p>3) Leczenie trastuzumabem trwa do czasu:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienia progresji choroby lub b) wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym. <p>3. Leczenie uogólnionego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>Dawkowanie lapatynibu i kapecytabiny zgodnie z ChPL.</p> <p>4. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem</p> <p>Dawkowanie pertuzumabu, trastuzumabu, docetakselu, kryteria i sposób modyfikowania dawkowania leków oraz zasady czasowego wstrzymania podawania, leków w programie zgodnie z ChPL pertuzumabu.</p>	<p>oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki):</p> <ol style="list-style-type: none"> a) EKG, b) ECHO. <p>2. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem lub lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) dostępny wynik badania immunohistochemicznego lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, stopień ekspresji receptorów ER i PGR), b) morfologia krwi z rozmazem, c) poziom kreatyniny, d) poziom AlAT, e) poziom AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) USG jamy brzusznej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), h) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), i) scyntygrafia kośćca lub inne badanie obrazowe (w zależności od oceny klinicznej), j) EKG, k) badanie ECHO, l) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego,
--	---	---

<p>a) z przerzutami (IV stopień zaawansowania) – dotyczy trastuzumabu i lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną albo</p> <p>b) miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania – dotyczy wyłącznie trastuzumabu;</p> <p>2) udokumentowana nadekspresja HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);</p> <p>3) wcześniejsze leczenie:</p> <p>a) udokumentowane niepowodzenie leczenia z wykorzystaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> – chemioterapii z użyciem antracyklin lub w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania antracyklin leków z innej grupy – dla trastuzumabu stosowanego z lekiem o działaniu cytotoksycznym lub – co najmniej 2 linii chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów - dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii <p>albo</p> <p>b) brak wcześniejszej chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi – wyłącznie dla trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy,</p> <p>albo</p> <p>c) udokumentowana progresja po leczeniu trastuzumabem – dla lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną;</p> <p>4) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;</p> <p>5) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek;</p>		<p>m) test ciążowy (u kobiet w wieku przedmenopauzalnym).</p> <p>2.2. 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> <ul style="list-style-type: none"> – morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksemem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem cytostatyku), – poziom kreatyniny, – poziom AlAT, – poziom AspAT, – stężenie bilirubiny, <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</p>
--	--	--

- 6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (u chorych bez przerzutów do wątroby wzrost aktywności transaminaz nie może przekraczać 3-krotności górnej granicy normy);
- 7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;
- 8) nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z zaawansowanym nowotworem;
- 9) stan sprawności 0-2 wg WHO;
- 10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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

2.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

- 1) niewydolność krążenia, niewydolność wieńcowa, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- 2) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi;
- 3) okres ciąży i karmienia piersią;
- 4) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze;
- 5) stan sprawności 3-4 wg WHO;
- 6) współistnienie innych aktywnych nowotworów z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji;

oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki):

- a) EKG,
- b) ECHO.

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

3.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:

- 1) badanie immunohistochemiczne i/lub metodą hybrydyzacji in situ receptorowego białka HER2 lub amplifikacji genu HER2);
- 2) morfologia krwi a rozmazem;
- 3) oznaczenie stężenia kreatyniny;
- 4) oznaczenie aktywności ALAT;
- 5) oznaczenie aktywności AspAT;
- 6) oznaczenie stężenia bilirubiny;
- 7) oznaczenie stężenia fosfatazy zasadowej;
- 8) oznaczenie stężenia sodu;
- 9) oznaczenie stężenia potasu;
- 10) oznaczenie stężenia wapnia;
- 11) RTG lub KT klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian;
- 12) USG lub KT jamy brzusznej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian;
- 13) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej); u chorych a przerzutami do kości - RTG zajętych okolic lub RTG całego kośćca;

7) wcześniejsze stosowanie trastuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym – nie dotyczy leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną.

3. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem chorych z:

1) uogólnionym
lub

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

3.1. Kryteria kwalifikacji

1) potwierdzony histologicznie:

a) rak piersi uogólniony

lub

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

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

3) obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej lub ocenialnej;

4) stan sprawności 0-1 według WHO;

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

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

3.2. Określenie czasu leczenia w programie:

14) EKG i ECHO serca, konsultacja kardiologiczna;

15) próba ciążowa (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę);

16) KT lub MRI mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne).

3.2. Monitorowanie leczenia

1) Przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące w czasie wyłącznego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu:

a) morfologia krwi a rozmazem;

b) oznaczenie stężenia kreatyniny;

c) oznaczanie aktywności AlAT;

d) oznaczenie aktywności AspAT;

e) oznaczenie stężenia bilirubiny.

f) oznaczenie stężenia sodu;

g) oznaczenie stężenia potasu;

h) oznaczenie stężenia wapnia.

2) Co 3 miesiące:

a) EKG i ECHO;

3) Konsultacja kardiologiczna w zależności od wskazań klinicznych.

4) Co 3 miesiące lub w przypadku wskazań klinicznych (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej):

a) USG lub KT jamy brzusznej,

b) RTG lub KT klatki piersiowej.

5) Nie nadziej niż co 6 miesięcy:

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

3.3. Kryteria uniemożliwiające udział w programie:

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

a) scyntygrafia kośćca (w odniesieniu do chorych z przerzutami do kości).

4. Monitorowanie programu

- 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.
- 2) Uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia.
- 3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

4. Wyłączenie z programu:

- 1) Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem:
 - a) progresja choroby nowotworowej,
 - b) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 wg WHO,
 - c) istotna klinicznie i utrzymująca się toksyczność stopnia przynajmniej 3 wg WHO,
 - d) pojawienie się objawów nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie, lub substancje pomocnicze;
- 2) Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną:
 - 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;
- 3) Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem:
 - 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.