

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>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem</p> <p>1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji.</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 paklitakselem 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</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</p>

<p>b) nowotwór w stadium zaawansowania III, jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego</p> <p>albo</p> <p>c) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem;</p> <p>4) leczenie chirurgiczne lub jego zamiar o założeniu radykalnym polegające na:</p> <p>a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii</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</p>	<p>uzupełniające powinno być prowadzone wyłącznie trastuzumabem (w skojarzeniu z radioterapią lub hormonoterapią – jeżeli są wskazania do ich stosowania).</p> <p>Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznowić jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym.</p> <p>3) Rozpoczęcie leczenia jest możliwe podczas stosowania chemioterapii, radioterapii lub hormonoterapii.</p> <p>4) Nie należy stosować trastuzumabu jednocześnie z antracyklinami.</p> <p>5) Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa:</p> <p>a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań (w tym w schemacie określonym w pkt 2 lit. d)</p> <p>albo</p> <p>b) do czasu wystąpienia progresji choroby</p> <p>albo</p> <p>c) do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>6) W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem po przerwie trwającej dłużej niż 60 dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy</p>	<p>CT lub NMR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem,</p> <p>k) EKG,</p> <p>l) badanie ECHO;</p> <p>m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego,</p> <p>n) test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę).</p> <p>1.2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Badania wykonywane nie rzadziej niż:</p> <p>a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii</p> <p>b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii:</p> <p>– morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z 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</p>
---	---	---

<p>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>1.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <p>1) rozpoznanie wyłącznie przedinwazyjnego raka piersi;</p> <p>2) pierwotne zaawansowanie w stopniu IV;</p> <p>3) niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA);</p> <p>4) niestabilność hemodynamiczna w przebiegu:</p> <p>a) choroby wieńcowej,</p> <p>b) zastawkowej wady serca,</p> <p>c) nadciśnienia tętniczego,</p> <p>d) innych sytuacji klinicznych (np. wieloletniej lub niekontrolowanej cukrzycy);</p> <p>5) frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO;</p> <p>6) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi;</p> <p>7) okres ciąży i karmienia piersią;</p> <p>8) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze;</p>	<p>spowodowane zostały wystąpieniem działań niepożądanych lub progresją choroby.</p> <p>2. Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie odpowiednio z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji pertuzumabu i aktualną ChPL na dzień wydania decyzji trastuzumabu</p> <p>2) Pertuzumab i trastuzumab można podawać w dowolnej kolejności.</p> <p>3) Całość zaplanowanego leczenia cytotatykami powinna być podana przed operacją, a leczenie uzupełniające prowadzone jest trastuzumabem zgodnie z wytycznymi pkt. 1 programu: „Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem”</p> <p>4) Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadiuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią to</p> <p>a) od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>albo</p> <p>b) do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym</p>	<p>zamiennie CT lub NMR piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem). Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>3) Badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki):</p> <p>a) EKG,</p> <p>b) ECHO.</p> <p>2. Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <p>a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2), stopień ekspresji receptorów ER i PGR,</p> <p>b) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>c) poziom kreatyniny,</p> <p>d) poziom AlAT,</p> <p>e) poziom AspAT,</p> <p>f) stężenie bilirubiny,</p> <p>g) USG lub TK jamy brzusznej – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian,</p>
--	--	---

<p>9) stan sprawności 2-4 wg WHO;</p> <p>10) współistnienie innych aktywnych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji.</p> <p>2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi;</p> <p>2) nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);</p> <p>3) wyjściowy (pierwotny) stopień zaawansowania:</p> <p>a) nowotwór w stadium III wyjściowego zaawansowania jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego (w tym rak zapalny)</p> <p>lub</p> <p>b) nowotwór pierwotnie operacyjny z guzem > 2 cm i zajętymi węzłami chłonnymi lub ujemnym stanem receptorów ER i PgR</p> <p>4) zamiar leczenia chirurgicznego o założeniu radykalnym polegającym na:</p>	<p>uniemożliwiających w opinii lekarza prowadzącego kontynuowanie terapii.</p> <p>Po zabiegu operacyjnym stosuje się leczenie uzupełniające trastuzumabem. Łącznie leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe i całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań trastuzumabu.</p> <p>5) Nie stosuje się pertuzumabu i trastuzumabu łącznie z antracyklinami.</p> <p>6) W przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu.</p> <p>3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem</p> <p>1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji.</p> <p>2) W programie lekowym trastuzumab podaje się:</p> <p>a) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy</p> <p>lub</p> <p>b) w monoterapii.</p> <p>3) Leczenie trastuzumabem trwa do czasu:</p> <p>a) wystąpienia progresji choroby</p> <p>lub</p>	<p>h) RTG lub TK klatki piersiowej – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian,</p> <p>i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej),</p> <p>j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem,</p> <p>k) EKG,</p> <p>l) badanie ECHO</p> <p>m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie i ze wskazań klinicznych</p> <p>n) test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę).</p> <p>2.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>a) Badania wykonywane nie rzadziej niż raz na 3 tygodnie :</p> <p>– morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>– poziom kreatyniny,</p> <p>– poziom AlAT,</p> <p>– poziom AspAT,</p> <p>– stężenie bilirubiny,</p> <p>b) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni:</p> <p>– USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny</p>
---	---	--

<p>a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych albo 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>5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;</p> <p>6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek;</p> <p>7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz tj. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych);</p> <p>8) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;</p> <p>9) stan sprawności 0-1 wg WHO;</p> <p>10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.</p> <p>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</p>	<p>b) wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>4. Leczenie uogólnionego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>Dawkowanie lapatynibu i kapecytabiny zgodnie z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji.</p> <p>5. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem</p> <p>Dawkowanie pertuzumabu, trastuzumabu, docetakselu, kryteria i sposób modyfikowania dawkowania leków oraz zasady czasowego wstrzymania podawania, leków w programie zgodnie z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji pertuzumabu.</p> <p>6. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem</p> <p>Dawkowanie palbocyklibu i rybocyklibu w programie oraz modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji.</p>	<p>odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem). Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>– EKG,</p> <p>c) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące:</p> <p>– ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca),</p> <p>3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem lub lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>3.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <p>a) dostępny wynik badania immunohistochemicznego lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, stopień ekspresji receptorów ER i PGR),</p> <p>b) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>c) poziom kreatyniny,</p> <p>d) poziom AlAT,</p> <p>e) poziom AspAT,</p> <p>f) stężenie bilirubiny,</p> <p>g) USG jamy brzusznej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),</p> <p>h) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),</p>
---	--	---

rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego

2.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

- 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:
 - 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

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,

m) test ciążowy (u kobiet w wieku przedmenopauzalnym).

3.2. Monitorowanie leczenia:

1) Badania wykonywane nie rzadziej niż:

a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii

b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy:

– morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem cytostatyku),

– poziom kreatyniny,

– poziom AlAT,

– poziom AspAT,

– stężenie bilirubiny,

2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące:

- 11) stan sprawności 2-4 wg WHO;
- 12) współistnienie innych aktywnych nowotworów złośliwych (w tym raka drugiej piersi) z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji.

2.3. Kryteria zakończenia udziału w programie:

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

3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną

3.1. Kryteria kwalifikacji:

- 1) histologiczne rozpoznanie raka piersi
 - a) z przerzutami (IV stopień zaawansowania) – dotyczy trastuzumabu i lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną albo
 - b) miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania – dotyczy wyłącznie trastuzumabu;
- 2) udokumentowana nadekspresja HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu ISH);

- a) USG jamy brzusznej lub badanie tomografii komputerowej w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian)
- b) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),
- c) scyntygrafia kośćca lub inne badanie obrazowe (w zależności od oceny klinicznej),

Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.

- 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):

- a) EKG,
- b) ECHO.

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

4.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:

- 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;

3) wcześniejsze leczenie:

a) udokumentowane niepowodzenie leczenia z wykorzystaniem:

– chemioterapii z użyciem antracyklin lub w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania antracyklin leków z innej grupy – dla trastuzumabu stosowanego z lekiem o działaniu cytotoksycznym

lub

– co najmniej 2 linii chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów - dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii

albo

b) brak wcześniejszej chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi – wyłącznie dla trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy,

albo

c) udokumentowana progresja po leczeniu trastuzumabem – dla lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną;

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

5) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek;

6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (u chorych bez przerzutów do wątroby wzrost aktywności transaminaz nie może przekraczać 3-krotności górnej granicy normy);

7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;

8) nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z zaawansowanym nowotworem;

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).

4.2. Monitorowanie leczenia

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:

– morfologia krwi a rozmazem;

– oznaczenie stężenia kreatyniny;

– oznaczanie aktywności AlAT;

– oznaczenie aktywności AspAT;

9) stan sprawności 0-2 wg WHO;

10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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

3.2. 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 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.

– oznaczenie stężenia bilirubiny.

– oznaczenie stężenia sodu;

– oznaczenie stężenia potasu;

– oznaczenie stężenia wapnia.

b) Co 3 miesiące:

– 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):

– USG lub KT jamy brzusznej,

– RTG lub KT klatki piersiowej.

e) Nie nadziei niż co 6 miesięcy:

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

5. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem

5.1. Wykaz badań przy kwalifikacji

5.1.1. W leczeniu palbocyklibem

a) ocena ekspresji receptora estrogenowego (badanie immunohistochemiczne) oraz ocena stanu receptora

4. 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.

4.2. 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

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 ciąży u chorych przed i okołomenopauzalnych

5.1.2. W leczeniu rybocyklidem

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;

4.3. Określenie czasu leczenia w programie:

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.

4.4. 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;

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 kośćca w zależności od oceny sytuacji klinicznej;

k) EKG z oceną odstępu QT;

l) KT lub MR mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne).

5.2. Monitorowanie leczenia

5.2.1 Monitorowanie leczenia palbocyklibem

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:

– stężenie kreatyniny oraz wskaźnika GFR;

– stężenie bilirubiny;

– aktywność AlAT;

– aktywność AspAT;

– stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub

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.

5. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem

5.1. Kryteria kwalifikacji

5.1.1. Kryteria kwalifikacji leczeniem palbocyklibem:

- 1) Wiek powyżej 18 roku życia;
- 2) Rozpoznanie zaawansowanego raka piersi potwierdzone histologicznie (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub obecność przerzutów odległych)
- 3) Udokumentowana ekspresja receptora estrogenowego oraz brak nadekspresji receptora HER2 (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
- 4) Obecność zmian chorobowych możliwych do oceny wg. kryteriów RECIST 1.1;
- 5) W przypadku skojarzenia palbocyklibu z 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 palbocyklibu z fulwestrantem progresja raka piersi

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).

5.2.2 Monitorowanie leczenia rybocyklibem

- a) Badania wykonywane co dwa tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia oraz na początku każdego z 4 kolejnych cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych:
 - morfologia krwi z rozmazem;
 - poziom stężenia kreatyniny;
 - poziom aktywności ALAT;
 - poziom aktywności AspAT;
 - stężenie bilirubiny
 - stężenie elektrolitów
- b) EKG należy wykonywać w ok. 14. dniu pierwszego cyklu i na początku drugiego cyklu a następnie wykonywać je w zależności od wskazań klinicznych.

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

Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie 1 linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi;

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 indukowaną 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);

c) Badania wykonywane nie rzadziej, niż co 3 miesiące;

- 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;

Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.

6. 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.

10) Brak znaczącego upośledzenia czynności nerek i wątroby:

- kreatynina $\leq 1,5$ x GGN lub GFR ≥ 30 mL/min;
- bilirubina całkowita $\leq 1,5$ x GGN ($\leq 3,0$ x GGN w przypadku potwierdzonego zespołu Gilberta);
- AST i ALT ≤ 3 x GGN ($\leq 5,0$ x 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.

5.1.2. Kryteria kwalifikacji leczeniem rybocyklibem

- 1) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.
 - a) rak piersi uogólniony

lub

 - b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania;
- 2) kobiety po menopauzie (wiek ≥ 55 lat i co najmniej rok od ostatniej miesiączki lub wiek < 55 lat i stężenie estradiolu < 20 pg/ml lub stan po obustronnym usunięciu jajników);
- 3) udokumentowana obecność receptorów 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 hybrydyzacji in situ (ISH));

- 5) brak wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi;
- 6) stan sprawności 0-1 wg WHO;

Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.

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

5.2. Kryteria uniemożliwiające udział w programie:

5.2.1. Kryteria uniemożliwiające udział w leczeniu palbocyklibem:

- 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 przeciwapadaczkowych – 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 finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego)
- 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.

5.2.2. Kryteria uniemożliwiające udział w leczeniu rybocyklibem

- 1) przeciwwskazania do stosowania rybocyklibu wynikające z nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze zawarte w leku;
- 2) obecność przerzutów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego za wyjątkiem pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria:
 - a) od zakończenia leczenia miejscowego (radioterapia lub chirurgia) minęło więcej niż 4 tygodnieoraz
 - b) stabilizacja przerzutów do OUN (rozumiana, jako stabilny klinicznie stan na dobowej dawce maksymalnie 10 mg prednizonu lub równoważnego glikokortykosteroidu przez co najmniej 2 tygodnie);

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

5.3. 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.

6. Wyłączenie z programu

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

- a) progresja choroby nowotworowej,
- b) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 wg WHO,

c) istotna klinicznie i utrzymująca się toksyczność stopnia przynajmniej 3 wg WHO,

d) pojawienie się objawów nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie, lub substancje pomocnicze;

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

a) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥ 3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem cytostatykiem);

b) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia;

c) ciąża.

6.3. 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;

6.4. 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.

6.5. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem

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