

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>albo</p> <p>c) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) –</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 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>l) badanie ECHO;</p>

<p>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>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>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 przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie odpowiednio z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji pertuzumabu i aktualną ChPL na dzień wydania decyzji trastuzumabu</p>	<p>m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego,</p> <p>n) test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę).</p> <p>1.2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Badania wykonywane nie rzadziej niż:</p> <p>a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii</p> <p>b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii:</p> <p>– morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksellem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu),</p> <p>– poziom kreatyniny,</p> <p>– poziom AlAT,</p> <p>– poziom AspAT,</p> <p>– stężenie bilirubiny,</p> <p>2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni:</p> <p>a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny 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 oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki):</p> <p>a) EKG,</p> <p>b) ECHO.</p>
--	---	---

- 4) niestabilność hemodynamiczna w przebiegu:
 - 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.

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

2.1. Kryteria kwalifikacji:

- 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:
 - a) nowotwór w stadium III wyjściowego zaawansowania jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po

- 2) Pertuzumab i trastuzumab można podawać w dowolnej kolejności.
- 3) Całość zaplanowanego leczenia cytostatykami powinna być podana przed operacją, a leczenie uzupełniające prowadzone jest trastuzumabem zgodnie z wytycznymi pkt. 1 programu: „Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem”
- 4) Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią to
 - a) od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią albo
 - b) do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym uniemożliwiających w opinii lekarza prowadzącego kontynuowanie terapii.

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.

- 5) Nie stosuje się pertuzumabu i trastuzumabu łącznie z antracyklinami.
- 6) W przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu.

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

2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:

- 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 zależności od możliwości oceny wymiarów zmian,
- h) RTG lub TK klatki piersiowej – wybór rodzaju badania w zależności 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 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 schorzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie i ze wskazań klinicznych
- n) test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę).

2.2. Monitorowanie leczenia

- a) Badania wykonywane nie rzadziej niż raz na 3 tygodnie :

<p>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>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>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.</p> <p>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 	<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 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 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
---	--	---

<p>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 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 podstawnomórkowego 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. 	<ol style="list-style-type: none"> 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>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 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>i miednicy, (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni, (w zależności od sytuacji klinicznej) wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian;);</p> <ol style="list-style-type: none"> e) scyntygrafia kośćca i inne badania obrazowe w zależności od oceny sytuacji klinicznej; f) EKG i ECHO (lub MUGA) serca; g) konsultacja kardiologiczna - jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG i/lub ECHO (MUGA); h) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne); i) próba ciążowa (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę). <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.
---	---	---

3. Leczenie trastuzumabem emtanzyną chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

3.1. Kryteria kwalifikacji:

- 1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi:
 - a) uogólniony lub
 - b) miejscowo zaawansowany nieresekcyjny;
- 2) nadekspresja receptorowego białka HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ);
- 3) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej terapii zawierającej trastuzumab i taksoid (podawane jednocześnie lub sekwencyjnie):
 - a) w przypadku chorych leczonych uzupełniająco trastuzumabem nawrót choroby musi nastąpić w trakcie leczenia lub przed upływem sześciu miesięcy od jego zakończenia,
 - b) w przypadku chorych leczonych z powodu nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi
 - udokumentowane niepowodzenie leczenia pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem lub trastuzumabem i taksoidem lub
 - udokumentowane niepowodzenie terapii lapatynibem z kapecytabiną (konieczne wcześniejsze leczenie z udziałem taksoidu i trastuzumabu);
- 4) stan sprawności 0-2 według WHO;
- 5) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek;
- 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 transaminaz u chorych z przerzutami do wątroby);
- 7) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;

4. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem lub lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną

4.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:

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

4.2. 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:

8) wykluczenie innych współwystępujących poważnych chorób, w tym innych nowotworów (z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub raka podstawnokomórkowego skóry) leczonych z założeniem paliatywnym lub radykalnym przy nieuzyskaniu remisji choroby;

9) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA serca z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%.

Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.

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.

3.2. Kryteria uniemożliwiające udział w programie:

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.

– 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,

2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące:

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.

5. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksemem

5.1. 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;

3.3. Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie trastuzumabem emtanzyną powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań, które uniemożliwiają kontynuację terapii.

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

4.1. 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);

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) 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).

5.2. 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;

– oznaczenie stężenia bilirubiny.

- c) udokumentowana progresja po leczeniu trastuzumabem – dla lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną;
- 4) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;
- 5) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek;
- 6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (u chorych bez przerzutów do wątroby wzrost aktywności transaminaz nie może przekraczać 3-krotności górnej granicy normy);
- 7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;
- 8) nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z zaawansowanym nowotworem;
- 9) stan sprawności 0-2 wg WHO;
- 10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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

4.2. 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

- 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 nadziej niż co 6 miesięcy:

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

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

6.1. Wykaz badań przy kwalifikacji

6.1.1. W leczeniu palbocyklibem

- 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;

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.

5. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z:

1) uogólnionym

lub

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

5.1. 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

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.

6.1.2. W leczeniu rybocyklibem

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 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. 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.

5.3. 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.

6.2. Monitorowanie leczenia

6.2.1 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 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).

6.2.2 Monitorowanie leczenia rybocyklibem

- 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:
 - morfologia krwi z rozmazem;
 - poziom stężenia kreatyniny;
 - poziom aktywności ALAT;

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

6.1. Kryteria kwalifikacji

6.1.1. 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
 - 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

- poziom aktywności AspAT;
 - stężenie bilirubiny
 - stężenie elektrolitów
- d) EKG należy wykonywać w ok. 14. dniu pierwszego cyklu i na początku drugiego cyklu a następnie wykonywać je w zależności od wskazań klinicznych.
 - e) 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.

7. 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.

- 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 ≥ 9 g/dL (90 g/L);

10) Brak znaczącego upośledzenia czynności nerek i wątroby:

- kreatynina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub $\text{GFR} \geq 30$ 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;
- 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.

6.2. Kryteria uniemożliwiające udział w programie:

6.2.1. 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

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 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.

6.2.2. 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.

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.

7. Wyłączenie z programu

7.1. 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;

7.2. 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) okres ciąży i karmienia piersią.

7.3. Leczenie trastuzumabem emtanzyną chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

- 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.

7.4. 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;

<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		
---	--	--