

**LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10: C50)**

<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<p>W programie finansuje się leczenie przedoperacyjne lub pooperacyjne anty-HER2 oraz do 4 linii leczenia anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-dodatniego raka piersi substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) trastuzumab;</li> <li>2) pertuzumab;</li> <li>3) trastuzumab emtanzyna;</li> <li>4) lapatynib;</li> <li>5) tukatynib.</li> </ol> <p>W leczeniu przedoperacyjnym stosowany jest: trastuzumab lub trastuzumab z pertuzumabem.</p> <p>W leczeniu uzupełniającym stosowany jest: trastuzumab oraz trastuzumab emtanzyna.</p> <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem trastuzumabu emtanzyny.</p> <p>W leczeniu anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.1.1.-2.1.5.:</p>	<p><b>1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi</b></p> <p>Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia).</p> <p>Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia).</p> <p>Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 4 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia).</p> <p>Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 2 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia).</p> <p>Dawka trastuzumabu podskórnego: 600 mg (w każdym cyklu).</p> <p>Dawka nasycająca pertuzumabu: 840mg (pierwszy cykl leczenia).</p> <p>Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420mg (kolejne cykle leczenia).</p>	<p><b>1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi</b></p> <p><b>1.1. Wykaz badań przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) potwierdzające nadekspresję receptora HER2 i ocena stopnia ekspresji receptorów ER i PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej),</li> <li>b) morfologia krwi z rozmazem,</li> <li>c) stężenie kreatyniny,</li> <li>d) aktywność AlAT,</li> <li>e) aktywność AspAT,</li> <li>f) stężenie bilirubiny,</li> <li>g) USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej,</li> <li>h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej,</li> <li>i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej),</li> </ol>

<p>1) pertuzumab łącznie z trastuzumabem i docetakselem w pierwszej linii leczenia, a jeśli wcześniej była stosowana terapia przedoperacyjna trastuzumabem +/- pertuzumabem lub uzupełniająca trastuzumabem, czas od jej zakończenia do nawrotu musi wynosić powyżej 12 miesięcy;</p> <p>2) trastuzumab łącznie z chemioterapią, hormonoterapią lub samodzielnie w pierwszej linii leczenia chorych, które nie otrzymywały trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym lub uzupełniającym; trastuzumab może być także stosowany w drugiej lub kolejnych liniach leczenia paliatywnego, jeśli chora wcześniej nie otrzymywała terapii anty-HER2;</p> <p>3) trastuzumab emtanzyna i lapatynib z kapecytabiną w drugiej lub trzeciej linii leczenia, a w pierwszej tylko, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca trastuzumabem i czas od jej zakończenia do nawrotu wynosi nie więcej niż 12 miesięcy lub nawrót wystąpił w jej trakcie;</p> <p>4) tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w trzeciej lub czwartej linii leczenia, a w drugiej tylko w przypadku, gdy w pierwszej linii stosowano trastuzumab +/- pertuzumab albo trastuzumab emtanzyna oraz występują przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; podanie tukatynibu wymaga zastosowania wcześniej co najmniej jednej linii paliatywnej terapii anty-HER2.</p> <p>W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER-2 ujemnego raka piersi substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) palbocyklibem;</li> <li>2) rybocyklibem;</li> <li>3) abemacyklibem;</li> <li>4) alpelisybem;</li> <li>5) talazoparybem.</li> </ol>	<p>Każdy cykl leczenia obejmuje 21 dni niezależnie od rytmu stosowania trastuzumabu</p> <p>W programie lekowym trastuzumab podaje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami;</li> <li>2) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem;</li> <li>3) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny;</li> <li>4) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem paklitakselu w monoterapii;</li> <li>5) w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej;</li> <li>6) w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej.</li> </ol> <p>Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie (w tym w schemacie określonym w pkt 4)</li> </ol> <p>albo</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie TK lub MR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem,</li> <li>k) EKG,</li> <li>l) badanie ECHO,</li> <li>m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i ze wskazań klinicznych.</li> </ol> <p><b>1.2. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania wykonywane nie rzadziej niż: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii i trastuzumabu emtanzyny,</li> <li>b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>– morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu), stężenie kreatyniny,</li> <li>– aktywność AIAT,</li> <li>– aktywność AspAT,</li> <li>– stężenie bilirubiny;</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>2) badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni:</li> </ol>
--	--	---

<p>W leczeniu przerzutowego lub miejscowo zawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.2.1.-2.2.4.:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w pierwszej lub drugiej linii leczenia;</li> <li>2) inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej linii leczenia oraz (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w drugiej linii leczenia;</li> <li>3) alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej lub drugiej linii leczenia - po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy;</li> <li>4) talazoparyb w monoterapii w drugiej lub trzeciej linii leczenia u chorych z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6 w leczeniu paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie 1-2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołoperacyjnej z udziałem antracykliny i taksoidu i 1 linii chemioterapii paliatywnej).</li> </ol> <p>W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) potrójnie ujemnego raka piersi substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pembrolizumabem;</li> <li>2) talazoparybem;</li> <li>3) sacytuzumabem gowitekan.</li> </ol> <p>Ponadto, w programie finansuje się leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu.</p>	<p>kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3</p> <p>Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznowić jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym.</p> <p>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>Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią to:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</li> <li>albo</li> <li>b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.</li> </ol> <p>W przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem);</li> </ol> <p>Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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):</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) EKG,</li> <li>b) ECHO.</li> </ol> <p><b>2. Leczenie przerzutowego lub miejscowo zawansowanego raka piersi</b></p> <p><b>2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej),</li> <li>b) badanie mutacji germlinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej) – tylko w przypadku talazoparybu,</li> </ol>
--	--	--

<p>W leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi stosowane są zgodnie z numerami linii (jeden schemat paliatywnej chemioterapii stosowany poza programem lekowym stanowi także linię leczenia) określonymi w punktach 3.1.1.-3.1.3.:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pembrolizumab w leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 w skojarzeniu z paklitakselem albo z gemcytabiną i karboplatiną (pierwsza linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których stwierdzono brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego nieoperacyjnego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii z założeniem radykalnym zakończonej w okresie powyżej 6 miesięcy. Zastosowanie terapii nie jest możliwe po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii pembrolizumabem w leczeniu okołooperacyjnym;</li> <li>2) talazoparyb w monoterapii w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2, gdy leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania pacjenci musieli otrzymać wcześniej chemioterapię zawierającą taksoid i/lub antracyklinę w leczeniu okołooperacyjnym lub paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie nie więcej niż 2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołooperacyjnej i 1 linii chemioterapii paliatywnej);</li> <li>3) sacytuzumab gowitekan w monoterapii w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego potrójnie ujemnego raka piersi; wymagane są wcześniej co najmniej dwie linie paliatywnego leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołooperacyjnie wymagana jest co najmniej jedna linia systemowego leczenia paliatywnego).</li> </ol> <p>Ponadto, w programie finansuje się leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie</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 (stosowanego co 3 tygodnie).</p> <p>Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem emtanzyną wyłącznie w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) HER2- dodatniego raka piersi):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) obejmuje maksymalnie 14 podań, albo</li> <li>b) trwa do wystąpienia nawrotu choroby, albo</li> <li>c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.</li> </ol> <p>Pacjenci, u których wcześniejsze zakończenie leczenia trastuzumabem emtanzyną spowodowane jest wystąpieniem objawów niepożądanych niezwiązanych – w opinii lekarza - z samym trastuzumabem, mogą zostać włączeni do programu leczenia adjuwantowego raka piersi schematem zawierającym trastuzumab i ukończyć terapię anti-HER2 zawierającą nie więcej niż 18 podań (łącznie z liczbą podań w leczeniu przedoperacyjnym i liczbą podań trastuzumab emtanzyny).</p> <p><b>2. Leczenie przerzutowego raka piersi</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>c) potwierdzona mutacja genu PIK3CA z wykorzystaniem zwalidowanego testu - tylko w przypadku alpelisybu (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej),</li> <li>d) potwierdzenie ekspresji PD-L1 z CPS (combined positive score) <math>\geq 10</math> oznaczonej zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu,</li> <li>e) morfologia krwi z rozmazem,</li> <li>f) stężenie kreatyniny,</li> <li>g) aktywność AIAT,</li> <li>h) aktywność AspAT,</li> <li>i) stężenie bilirubiny,</li> <li>j) poziom TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem,</li> <li>k) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku leczenia alpelisybem oraz pembrolizumabem,</li> <li>l) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu,</li> <li>m) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym – tylko w przypadku leczenia inhibitorami CDK4/6 i alpelisybem,</li> <li>n) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni) – wybór rodzaju badania w</li> </ol>
--	---	---

<p>ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu. W programie lekowym istnieje jednorazowa możliwość zastosowania immunoterapii.</p> <p><b>1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje:</b></p> <p><b>1.1.</b> leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo</p> <p><b>1.2.</b> leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią albo</p> <p><b>1.3.</b> leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo</p> <p><b>1.4.</b> leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem emtanzyną.</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi;</li> <li>2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);</li> <li>3) stopień zaawansowania:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi trastuzumabem:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 10 mm lub obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych</li> </ul> </li> <li>lub</li> <li>– nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego,</li> </ol> </li> </ol>	<p><b>2.1. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego</b></p> <p>Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia).</p> <p>Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia).</p> <p>Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 4 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia).</p> <p>Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 2 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia).</p> <p>Dawka trastuzumabu podskórnego: 600 mg (w każdym cyklu).</p> <p>W terapii przerzutowego raka piersi trastuzumab podaje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) w skojarzeniu z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy lub</li> <li>b) w monoterapii lub</li> <li>c) w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem</li> </ol> <p>Dawka nasycająca pertuzumabu: 840mg (pierwszy cykl leczenia).</p>	<p>zależności od możliwości oceny wymiarów zmian,</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>o) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni, (w zależności od sytuacji klinicznej) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian,</li> <li>p) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej),</li> <li>q) EKG,</li> <li>r) ECHO serca – tylko w przypadku leczenia anty-HER2 oraz leczenia pembrolizumabem,</li> <li>s) konsultacja kardiologiczna - jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG lub ECH,</li> <li>t) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne).</li> </ol> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.</p> <p><b>2.2. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania laboratoryjne:</li> </ol>
---	---	---

<p>albo</p> <p>b) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 20 mm i jest obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych lub nie ma ekspresji receptorów ER i PgR</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego</li> </ul> <p>albo</p> <p>c) w przypadku wyłącznie leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wyjściowo średnica guza powyżej 5mm lub cecha cN1, jeżeli chore otrzymały systemowe leczenie przedoperacyjne (w tym zawierające trastuzumab lub pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią),</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– średnica komponentu inwazyjnego guza piersi powyżej 5mm lub obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanego systemowego leczenia przedoperacyjnego,</li> </ul> <p>albo</p> <p>d) 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>albo</p> <p>e) wyłącznie w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem emtanzyną:</p>	<p>Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420mg (kolejne cykle leczenia).</p> <p>Dawka docetakselu: 75-100mg/m<sup>2</sup> (w każdym cyklu)</p> <p>W terapii łączonej z pertuzumabem i trastuzumabem należy podać 6 cykli docetakselu, wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację. Możliwe jest także zmniejszenie dawki docetakselu, jeśli jest wskazane klinicznie.</p> <p>Jeżeli leczenie docetakselem zostanie przerwane z powodu toksyczności, leczenie pertuzumabem i trastuzumabem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>Zalecana maksymalna dobową dawkę lapatynibu: 1250mg / dobę (codziennie).</p> <p>Zalecana maksymalna dobową dawkę kapecytynibem w skojarzeniu z lapatynibem: 2000 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (dwie dawki podzielone) w dniach 1- 14 w cyklach 21- dniowych.</p> <p>Dawka trastuzumabu emtanzyny: 3,6 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie).</p> <p>Maksymalna dobową dawkę tukatynibu: 600 mg / dobę (codziennie).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem,</li> <li>b) stężenie kreatyniny,</li> <li>c) aktywność AlAT,</li> <li>d) aktywności AspAT,</li> <li>e) stężenie bilirubiny,</li> <li>f) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku alpelisybu i pembrolizumabu,</li> <li>g) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c - tylko w przypadku alpelisybu,</li> <li>h) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6,</li> <li>i) EKG (tylko w przypadku rybocyklidu w celu oceny QTc w ok. 14 dniu pierwszego cyklu (+/- 7 dni), na początku drugiego cyklu, a potem w zależności od wskazań klinicznych),</li> <li>j) oznaczenie poziomu TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem.</li> </ul> <p>Badania wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przed każdym kolejnym cyklem leczenia (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące - w czasie wyłącznego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu, trastuzumabu w monoterapii lub</li> </ul>
--	---	--

<p>– pierwotny stopień zaawansowania I-III, oraz</p> <p>– zakończona przedoperacyjna chemioterapia zawierająca taksoidy i przedoperacyjna terapia anty-HER2, oraz</p> <p>– potwierdzenie patomorfologiczne obecności choroby resztkowej w piersi lub węzłach chłonnych pachy;</p> <p>4) przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne 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. d)</p> <p>5) wartość LVEF co najmniej 50%;</p> <p>6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.</p> <p>W przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia).</p> <p>Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia).</p> <p>Dawka trastuzumabu podskórnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 600 mg (w każdym cyklu).</p> <p>Każdy cykl leczenia trastuzumabu w skojarzeniu z tukatynibem obejmuje 21 dni.</p> <p>Maksymalna dobową dawkę kapecytabiny w skojarzeniu z tukatynibem: 2000 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (dwie dawki podzielone) w dniach 1- 14 w cyklach 21- dniowych.</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p> <p><b>2.2. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego</b></p> <p>Zalecana maksymalna dawka dobową palbocyklibu: 125 mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni).</p>	<p>trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy,</p> <p>– przed każdym cyklem leczenia – w przypadku leczenia trastuzumabem emtanzyną,</p> <p>– dodatkowo morfologia przed każdym podaniem paklitakselu – w przypadku leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem,</p> <p>– co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, następnie na początku każdego z 4 kolejnych cykli i następnie w zależności od wskazań klinicznych – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6,</p> <p>– badania oznaczone w ppkt a)-f) co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych miesięcy leczenia, badanie oznaczone w ppkt g) co miesiąc w trakcie 2 pierwszych miesięcy, a następnie badania oznaczone w ppkt a)-g) wykonywane co 3 miesiące - w przypadku leczenia alpelisybem,</p> <p>– morfologia co miesiąc lub w przypadku wskazań klinicznych, pozostałe badania nie rzadziej niż co 3 miesiące - w przypadku leczenia talazoparybem,</p> <p>– przed każdym podaniem leczenia – w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekan,</p>
---	---	---

<p>Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia, HER 2 dodatniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>	<p>Zalecana maksymalna dawka dobową rybocyklibu: 600mg/ dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni).</p>	<p>– podczas stosowania tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną badania wykonuje przed każdym cyklem leczenia</p>
<p><b>2. Leczenie przerzutowego raka piersi</b></p>	<p>Zalecana maksymalna dawka dobową abemacyklibu: 300 mg/dobę (codziennie, 1 cykl trwa 28 dni).</p>	<p>– przed każdym cyklem leczenia w przypadku stosowania pembrolizumabu – punkty a-e,</p>
<p><b>2.1. Leczenie przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje:</b></p>	<p>Zalecana maksymalna dobową dawka alpelisybu: 300 mg / dobę (codziennie).</p>	<p>– nie rzadziej niż raz na 6 tygodni w przypadku w leczeniu przerzutowego raka piersi pembrolizumabem – punkt f oraz j;</p>
<p><b>2.1.1. leczenie przerzutowego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (I linia leczenia przerzutowego raka piersi)</b></p>	<p>Zalecana maksymalna dobową dawka talazoparybu: 1 mg / dobę (codziennie).</p>	<p>2) 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) – nie dotyczy inhibitorów CDK4/6, alpelisybu oraz talazoparybu:</p>
<p>albo</p>	<p>Dawka fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 lub alpelisybem: 500mg/dobę (podawany w 1,15 oraz 29 dniu a następnie raz na miesiąc).</p>	<p>a) EKG, b) ECHO, c) konsultacja kardiologiczna – w zależności od wskazań klinicznych;</p>
<p><b>2.1.2. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem (I lub kolejne linie leczenia przerzutowego raka piersi)</b></p>	<p>Dawka dobową inhibitorów aromatazy stosowanych w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6:</p>	<p>3) badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej):</p>
<p>albo</p>	<p>a) letrozol: 2,5mg/dobę, b) anastrozol: 1 mg/dobę, c) eksemestan:25 mg/ dobę.</p>	<p>a) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub miednicy lub MR (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),</p>
<p><b>2.1.3. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem emtanzyną (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi)</b></p>	<p>W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z inhibitorem CDK 4/6 podawanie cyklibu może być czasowo wstrzymane, a hormonoterapia może być kontynuowana. Maksymalne opóźnienie w podaniu kolejnej dawki inhibitora nie może przekraczać 28 dni.</p>	
<p>albo</p>	<p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z</p>	
<p><b>2.1.4. leczenie przerzutowego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi).</b></p>		
<p>albo</p>		
<p><b>2.1.5. leczenie przerzutowego raka piersi tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (II, III lub IV linia leczenia przerzutowego raka piersi)</b></p>		
<p><u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego:</u></p> <p>1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi:</p> <p>a) uogólniony (IV stopień zaawansowania)</p>		



<p>lub</p> <p>b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);</p> <p>2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);</p> <p>3) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;</p> <p>4) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>5) wartość LVEF co najmniej 50%;</p> <p>6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;</p> <p>7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>8) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p><b>2.2. Leczenie przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje:</b></p>	<p>aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p> <p><b>2.2.1. Czas leczenia</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4.</p> <p><b>2.3. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi</b></p> <p>Zalecana maksymalna dawka pembrolizumabu u osób dorosłych to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym.</p> <p>Zalecana maksymalna dobową dawką talazoparybu: 1 mg / dobę (codziennie).</p> <p>Zalecana maksymalna dawka sacytuzumabu gowitekanu: 10 mg/kg mc. (podawana w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu).</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p> <p><b>2.3.1. Czas leczenia</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami</p>	<p>b) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),</p> <p>c) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie),</p> <p>d) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu,</p> <p>e) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6,</p> <p>f) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (jedynie chore z przerzutami w mózgu).</p> <p>g) ECHO serca (jedynie w przypadku pembrolizumabu);</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– nie rzadziej niż co 3 miesiące – w przypadku leczenia talazoparybem,</li> <li>– nie rzadziej niż co 9 tygodni oraz w ostatnim dniu 20 tygodnia leczenia (+/- 7 dni) – w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekanem,</li> <li>– nie rzadziej niż raz na 3 miesiące (w zależności od wskazań klinicznych) – w przypadku leczenia pembrolizumabem.</li> </ul>
---	--	---

<p><b>2.2.1.</b> leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi)</p> <p>albo</p> <p><b>2.2.2.</b> leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem (I linia zaawansowanego raka piersi -tylko w przypadku abemacyklibu lub rybocyklibu lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi)</p> <p>albo</p> <p><b>2.2.3.</b> leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2 ujemnego raka piersi z obecnością mutacji PIK3CA alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi)</p> <p>albo</p> <p><b>2.2.4.</b> leczenie przerzutowego raka piersi w monoterapii inhibitorami PARP (talazoparybem) chorych z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (II lub III linia zaawansowanego hormonozależnego raka piersi).</p> <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6.</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania)</li> <li>lub</li> <li>b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);</li> </ol> </li> <li>3) udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych <math>\geq 1\%</math>;</li> </ol>	<p>wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4.</p> <p><b>3. Leczenie okołoperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi</b></p> <p>Dawka pembrolizumabu w fazie neoadjuwantowej i adjuwantowej 200 mg co 3 tygodnie lub po 400 mg co 6 tygodni.</p> <p>Całkowity czas aktywnej terapii pembrolizumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z chemioterapią:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) obejmuje 8 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 4 dawki pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni</li> </ol> <p>albo</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>b) trwa do momentu stwierdzenia progresji choroby wykluczającej radykalne leczenie chirurgiczne</li> </ol> <p>albo</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4.</li> </ol> <p>Całkowity czas aktywnej terapii pembrolizumabem w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) obejmuje 9 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 5 dawek pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni</li> </ol>	<p>W celu monitorowania leczenia dopuszcza się wykonywanie innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian według aktualnych kryteriów RECIST w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p><b>3. Leczenie okołoperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi</b></p> <p><b>3.1. Wykaz badań przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej),</li> <li>b) morfologia krwi z rozmazem,</li> <li>c) stężenie kreatyniny,</li> <li>d) aktywność AlAT,</li> <li>e) aktywność AspAT,</li> <li>f) stężenie bilirubiny,</li> <li>g) poziom TSH i fT4;</li> <li>h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni)</li> <li>i) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub</li> </ol>
---	---	--

<p>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));</p> <p>5) udokumentowana obecność mutacji genu PIK3CA – tylko w przypadku alpelisybu;</p> <p>6) udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (dziedzicznej) – tylko w przypadku talazoparybu;</p> <p>7) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;</p> <p>8) stan:</p> <p>a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– stan po obustronnym usunięciu jajników,</li> <li>– brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn),</li> <li>– brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH,</li> </ul> <p>b) przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego (w takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH));</p> <p>Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6.</p> <p>9) kobiety w stanie pomenopauzalnym zdefiniowanym jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):</p> <p>a) stan po obustronnym usunięciu jajników,</p> <p>b) brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn),</p> <p>c) brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH,</p> <p>lub mężczyźni;</p> <p>Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania alpelisybu.</p>	<p>albo</p> <p>b) trwa do wystąpienia nawrotu choroby</p> <p>albo</p> <p>c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p> <p><b>3.1. Czas leczenia</b></p> <p>Leczenie przedoperacyjne obejmuje maksymalnie 8 podań pembrolizumabu co 3 tygodnie lub 4 podania co 6 tygodni w odpowiednich dawkach wraz ze stosowaniem chemioterapii. Leczenie pooperacyjne obejmuje nie więcej niż 9 podań pembrolizumabu co 3 tygodnie lub 5 podań co 6 tygodni w odpowiednich dawkach. W leczeniu pooperacyjnym, jeżeli istnieją wskazania kliniczne dopuszczalne jest także prowadzenie radioterapii.</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4.</p>	<p>tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni);</p> <p>j) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej),</p> <p>k) EKG,</p> <p>l) konsultacja kardiologiczna – jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG,</p> <p>m) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne),</p> <p>n) mammografia,</p> <p>o) USG piersi z oceną dołów pachowych,</p> <p>p) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p><b>3.2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>1) badania laboratoryjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>b) stężenie kreatyniny;</li> <li>c) aktywność AlAT;</li> <li>d) aktywności AspAT;</li> <li>e) stężenie bilirubiny;</li> </ul>
---	--	--

<p>10) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>11) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;</p> <p>12) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z inhibitorem aromatazy: brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie jednej linii chemioterapii u chorych w sytuacji – udokumentowanego wcześniej rzeczywistego zagrożenia niewydolności narządów miękkich w następstwie masywnych przerzutów);</p> <p>Dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające:</p> <p>a) inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia leczenia do nawrotu wynosi więcej niż 12 miesięcy</p> <p>albo</p> <p>b) leczenie tamoksyfenem niezależnie od czasu do wystąpienia nawrotu (także nawrót w trakcie hormonoterapii).</p> <p>Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6.</p> <p>13) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestrantem:</p> <p>a) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi - dotyczy jedynie rybocyklibu i abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem</p> <p>lub</p> <p>b) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy</p> <p>lub</p> <p>c) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu.</p> <p>Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi (przed lub po hormonoterapii I rzutu).</p>		<p>f) oznaczenie poziomu TSH i fT4; dotyczy jedynie leczenia pembrolizumabem;</p> <p>g) oznaczenie glikemii na czczo.</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– nie rzadziej niż co 3 tygodnie lub przed każdym cyklem chemioterapii w przypadku pembrolizumabu w leczeniu przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) pembrolizumabem – punkty a-e,</li> <li>– nie rzadziej niż co 3 miesiące w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowym) pembrolizumabem – punkty f-g,</li> <li>– nie rzadziej niż raz na 3 miesiące w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) pembrolizumabem – punkty a-g;</li> </ul> <p>2) badania obrazowe (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej):</p> <p>a) ECHO serca,</p> <p>b) USG piersi z dołami pachowymi.</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– nie rzadziej niż raz na 3 miesiące (częściej, gdy są wskazania kliniczne) – w przypadku leczenia pembrolizumabem – punkty a-b.</li> </ul>
---	--	---

<p>Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6.</p> <p>14) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>15) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;</p> <p>16) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>17) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>Dodatkowo dla pacjentek, które rozpoczęły monoterapię fulwestrantem w 1 linii leczenia hormonalnego przed 01.09.2020 r., w przypadku progresji choroby, możliwe będzie zastosowanie terapii palbocyklibem lub rybocyklibem lub abemacyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy.</p> <p><b>2.3. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:</b></p> <p><b>2.3.1.</b> leczenie przerzutowego lub miejscowo nieoperacyjnego, nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem albo z gemcytabiną i karboplatyną (I linia leczenia TNBC)</p>		<p>W celu monitorowania terapii i oceny odpowiedzi na leczenie, w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, możliwe jest zamienne wykonanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego piersi).</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>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;</li> <li>3) w przypadku terapii z wykorzystaniem substancji czynnej sacytuzumab gowitekan przekazywanie za pośrednictwem rejestru SMPT danych dotyczących wskaźników efektywności terapii: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny –</li> </ol> </li> </ol>
---	--	---

<p>albo</p> <p><b>2.3.2.</b> leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii talazoparybem chorych z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (I lub II linia lub III leczenia TNBC)</p> <p>albo</p> <p><b>2.3.3.</b> leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii sacytuzumabem gowitekanem (II lub III lub IV linia leczenia TNBC).</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania)</li> <li>lub</li> <li>b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);</li> </ol> </li> <li>3) histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi;</li> <li>4) udokumentowany brak ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych <math>\geq 1\%</math>;</li> <li>5) 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));</li> <li>6) udokumentowana obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (dziedzicznej) – tylko w przypadku talazoparybu;</li> <li>7) udokumentowana potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) <math>\geq 10</math> oznaczona zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu;</li> </ol>		<p>przeżycie całkowite z oczekiwaną medianą 11,8 miesiąca,</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>b) przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – przeżycie wolne od progresji z oczekiwaną medianą 4,8 miesiąca,</li> <li>c) wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) – wskaźnik odpowiedzi obiektywnych z na oczekiwanym poziomie 31%;</li> <li>4) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</li> </ol>
---	--	--

- 8) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- 9) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
- 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 11) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;
- 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
- 13) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- 14) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

**3. Leczenie okołoperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:**

**3.1.** leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) i kontynuacja pembrolizumabu jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu.

Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, potrójnie ujemnego raka piersi:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) potwierdzony i dotychczas nieleczony potrójnie ujemny rak piersi;
- 3) udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych (<1%);
- 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) kliniczny stopień zaawansowania T1-4 i N1-N2 lub T2-T4 i N0
- 6) wartość LVEF co najmniej 50%;
- 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego;
- 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 9) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
- 10) brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii;
- 11) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
- 12) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;



13) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia okołooperacyjnego potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

#### **4. Kryteria wyłączenia z programu**

- 1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;
- 2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
- 3) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;
- 4) obniżenie sprawności:
  - a) do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi,
  - b) do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego lub HER2-dodatniego raka piersi;
- 5) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiający kontynuację leczenia;
- 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 7) okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni,

<p>że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku;</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekunów prawnych.</p>		
---	--	--