

Załącznik B.9.FM.

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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: 1) trastuzumab; 2) pertuzumab; 3) trastuzumab emtanzyna; 4) tukatynib; 5) trastuzumab derukstekan. W leczeniu przedoperacyjnym stosowany jest: trastuzumab lub trastuzumab z pertuzumabem (podawane niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego). W leczeniu uzupełniającym stosowany jest: trastuzumab oraz trastuzumab emtanzyna. W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem trastuzumabu emtanzyny. 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	1. Leczenie wczesnego raka piersi 1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 4 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 2 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka trastuzumabu podskórnego: 600 mg (w każdym cyklu). Dawka nasycająca pertuzumabu: 840mg (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420 mg (kolejne cykle leczenia).	1. Leczenie wczesnego raka piersi 1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi 1.1.1. Wykaz badań przy kwalifikacji 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), b) morfologia krwi z rozmazem, c) stężenie kreatyniny, d) aktywność AlAT, e) aktywność AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej, h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej, i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej),

2.1.1.-2.1.6.: 1) pertuzumab łącznie z trastuzumabem (podawane niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) 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; 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; 3) trastuzumab emtanzyna 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; 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; 5) trastuzumab derukstekan w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii leczenia stosowanej z powodu nieoperacyjnego lub zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi po zastosowaniu co najmniej jednej linii terapii anty-HER2. W programie finansuje się leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi z niską ekspresją HER2 (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-) niezależnie od statusu receptorów hormonalnych substancją:	Każdy cykl leczenia obejmuje 21 dni niezależnie od rytmu stosowania trastuzumabu. Dawka nasycająca produktu leczniczego złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego: 1200 mg - pertuzumab / 600 mg - trastuzumab (pierwszy cykl leczenia) Dawka podtrzymująca produktu leczniczego złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego: 600 mg - pertuzumab / 600 mg - trastuzumab (kolejne cykle leczenia, co 3 tygodnie). Dawka trastuzumabu emtanzyny: 3,6 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie). Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. W programie lekowym trastuzumab podaje się: 1) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami; 2) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem; 3) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny; 4) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z	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, k) EKG, l) badanie ECHO, m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i ze wskazań klinicznych. 1.1.2. Monitorowanie leczenia 1) badania wykonywane nie rzadziej niż: a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii i trastuzumabu emtanzyny, b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii: - 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, - aktywność AlAT, - aktywność AspAT, - stężenie bilirubiny; 2) badania wykonywane co 3 miesiące: a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u
---	---	---

1) trastuzumab derukstekan u chorych, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe w przerzutowym raku piersi (przynajmniej jedna linia leczenia) lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia, a w hormonozależnym raku piersi tylko, gdy w leczeniu przerzutowego raka piersi była stosowana hormonoterapia z lub bez inhibitorów CDK4/6 (o ile nie ma przeciwwskazań do takiego schematu leczenia). W programie finansuje się leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią albo rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy HR+, HER2-ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu określonym klinicznie lub patomorfologicznie zgodnie z pkt 5) kryteriów włączenia. W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-ujemnego raka piersi substancjami: 1) palbocyklibem; 2) rybocyklibem; 3) abemacyklibem; 4) alpelisybem; 5) kapiwasertybem; 6) talazoparybem; 7) olaparybem. W leczeniu uzupełniającym luminalnego HER2-ujemnego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi stosowany jest: 1) olaparyb w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z germinalnymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową.	użyciem paklitakselu w monoterapii; 5) w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej; 6) w skojarzeniu z pertuzumabem (leki podawane niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej. Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa: a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie (w tym w schemacie określonym w pkt 4), - albo 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. Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznowić jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym. W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem po przerwie trwającej dłużej niż 60	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); 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. 1.2. Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi 1.2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej); b) morfologia krwi z rozmazem, c) stężenie kreatyniny, d) aktywność AlAT, e) aktywność AspAT, f) stężenie bilirubiny,
---	--	--

W leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (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.: 1) inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w pierwszej lub drugiej linii leczenia; 2) inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej lub drugiej linii leczenia; 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; 4) kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem w drugiej lub trzeciej linii leczenia finansowanej w ramach programu lekowego - po progresji lub nawrocie raka piersi u chorych w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego, a w pierwszej linii tylko, gdy była stosowana terapia uzupełniająca inhibitorem CDK 4/6; 5) talazoparyb albo olaparyb w monoterapii w drugiej lub trzeciej linii leczenia u chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6 w leczeniu paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie 1-2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołooperacyjnej z udziałem antracykliny i taksoidu i 1 linii chemioterapii paliatywnej). W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów PARP. W programie finansuje się leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER-2 ujemnego raka piersi u pacjentów uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii (samodzielnej bądź w skojarzeniu w tym – łącznie z inhibitorami CDK4/6) na jakimkolwiek etapie choroby i co najmniej dwiema liniami chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej (jeśli czas wolny	dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy spowodowane zostały wystąpieniem działań niepożądanych lub progresją choroby. Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią to: a) od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, - albo 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. Jeżeli pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem podawane są niezależnie w przypadku przerywania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii pertuzumabem i trastuzumabem podawanych w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, które w ocenie lekarza prowadzącego są związane z	g) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym. h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej w celu wykluczenia przerzutów odległych i) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR w celu wykluczenia przerzutów odległych j) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej) w celu wykluczenia przerzutów odległych k) EKG, l) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. 1.2.2. Monitorowanie leczenia 1) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi z rozmazem; b) stężenie kreatyniny; c) aktywność AlAT; d) aktywności AspAT; e) stężenie bilirubiny; f) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i
--	--	---

od choroby wyniósł mniej niż 12 mies. od zastosowania chemioterapii okołoperacyjnej, chemioterapia okołoperacyjna traktowana jest jako jedna linia terapii systemowej w chorobie zaawansowanej): 1) sacytuzumabem gowitekan. W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) potrójnie ujemnego raka piersi substancjami: 1) pembrolizumabem; 2) talazoparybem; 3) olaparybem; 4) sacytuzumabem gowitekan. 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. 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 2.3.1.-2.3.3.: 1) pembrolizumab w leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 w skojarzeniu z paklitakselem albo z gemcytabiną i karboplatyną (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	pertuzumabem i wymagają przerwania terapii należy zakończyć terapię preparatem złożonym i kontynuować terapię trastuzumabem podawanym niezależnie. W przypadku wystąpienia miejscowych działań niepożądanych podczas terapii pertuzumabem i trastuzumabem podawanych w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, które w ocenie lekarza prowadzącego uniemożliwiają kontynuację terapii preparatem złożonym, należy kontynuować terapię pertuzumabem i trastuzumabem podawanymi niezależnie. 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). Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem emtanzyną wyłącznie w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi): a) obejmuje maksymalnie 14 podań, albo b) trwa do wystąpienia nawrotu choroby, albo c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z	okołomenopauzalnym; g) EKG (w celu oceny QTc w ok. 14 dniu pierwszego cyklu (+/- 7 dni), a potem w zależności od wskazań klinicznych) w przypadku leczenia rybocyklibem; h) inne badania w razie wskazań klinicznych; i) badania obrazowe w zależności od oceny sytuacji klinicznej i wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: - pkt 1 a-e badania wykonuje się co 4 tygodnie (cykl 28 dniowy) przez pierwsze 4 cykle i następnie w zależności od wskazań klinicznych, ale nie rzadziej niż co 3 miesiące, - Badania f) wykonuje się co 3 miesiące (+/- 14 dni), 2) badania obrazowe: a) mammografia, w razie potrzeby uzupełniona o USG piersi lub MR. Badania wykonuje się: - nie rzadziej niż co 12 miesięcy. 1.3. Leczenie wczesnego, HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach BRCA 1.3.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) potwierdzenie obecności mutacji germlinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) potwierdzenie braku ekspresji receptora
--	--	---

okołooperacyjnym; 2) talazoparyb albo olaparyb w monoterapii w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA 1/2, gdy leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania pacjenci musieli otrzymać wcześniej chemioterapię zawierającą taksoid 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); 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). 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. W programie lekowym istnieje jednorazowa możliwość zastosowania immunoterapii. 1. Leczenie wczesnego raka piersi 1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje: 1.1.1. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo 1.1.2. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu	kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. 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). 1.2. Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi Zalecana maksymalna dawka dobową abemacyklibu: 300 mg/dobę (2 x 150 mg) codziennie (1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dawka dobową rybocyklibu: 400 mg/ dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni). Rozpoczęcie terapii abemacyklibem powinno mieć miejsce nie później niż 3 miesiące od rozpoczęcia hormonoterapii uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym). Rozpoczęcie terapii rybocyklibem powinno mieć miejsce nie później niż 12 miesięcy od rozpoczęcia hormonoterapii neoadjuwantowej lub uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym). Dawka dobową inhibitorów aromatazy lub	HER2 i określenie stanu steroidowych receptorów hormonalnych, c) morfologia krwi z rozmazem, d) stężenie kreatyniny, e) stężenie bilirubiny, f) aktywność AlAT, g) aktywność AspAT, h) USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), i) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), j) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), k) inne badania w razie wskazań klinicznych. 1.3.2. Monitorowanie leczenia a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia w surowicy: - kreatyniny, - bilirubiny, - oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT), c) inne badania w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się przed rozpoczęciem każdego
--	--	--

lecniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią albo 1.1.3. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo 1.1.4. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem emtanzyną. <u>Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi:</u> 1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi; 2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH); 3) stopień zaawansowania: a) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi trastuzumabem: - nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 10 mm lub obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych, - lub - nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego, albo a) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią: - 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	antagoisty estrogeny stosowanych w skojarzeniu z abemacyklibem albo inhibitorów aromatazy stosowanych w skojarzeniu z rybocyklibem: a) letrozol: 2,5mg/dobę b) anastrozol: 1 mg/dobę c) eksemestan: 25 mg/ dobę d) tamoksyfen: 20 mg/dobę U chorych z zachowaną czynnością jajników w okresie przed- i około menopauzalnym należy rozważyć stosowanie jednocześnie gosereliny. 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. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. 1.2.1. Czas leczenia: a) abemacyklib - leczenie trwa maksymalnie 24 miesiące (1 cykl leczenia trwa 4 tygodnie) lub do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności albo do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z	cyklu leczenia olaparybem. 1.4. Leczenie okołoperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi 1.4.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) morfologia krwi z rozmazem, c) stężenie kreatyniny, d) aktywność AlAT, e) aktywność AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) poziom TSH i fT4, h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni), i) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni), j) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej); k) EKG, l) konsultacja kardiologiczna – jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-
--	--	--

receptorów ER i PgR, lub - nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego, albo c) w przypadku wyłącznie leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem: - 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), lub - 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, albo 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; albo e) wyłącznie w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem emtanzyną: - pierwotny stopień zaawansowania I-III, oraz - zakończona przedoperacyjna chemioterapia zawierająca taksoid i przedoperacyjna terapia anty-HER2, oraz - potwierdzenie patomorfologiczne obecności choroby resztkowej w	programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, albo b) rybocyklib - leczenie trwa maksymalnie 36 miesięcy lub do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności albo do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. 1.3. Leczenie wczesnego, HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi Zalecana maksymalna dobową dawką olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie). Należy rozpocząć nie później niż w ciągu 12 tygodni od zakończenia ostatniej terapii przeciwnowotworowej. Możliwe jest jednoczesne stosowanie olaparybu z hormonoterapią. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. 1.3.1. Czas leczenia Leczenie trwa łącznie 13 cykli (cykl trwa 28 dni) lub do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności albo do czasu podjęcia przez lekarza	naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG, m) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne), n) mammografia, o) USG piersi z oceną dołów pachowych, p) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. 1.4.2. Monitorowanie leczenia 1) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi z rozmazem, b) stężenie kreatyniny, c) aktywność ALAT, d) aktywności AspAT, e) stężenie bilirubiny, f) oznaczenie poziomu TSH i fT4 dotyczy jedynie leczenia pembrolizumabem, g) oznaczenie glikemii na czczo. Badania wykonuje się: - nie rzadziej niż co 3 tygodnie lub przed każdym cyklem chemioterapii w przypadku pembrolizumabu w leczeniu przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) pembrolizumabem – punkty a-e,
---	---	--

piersi lub węzłach chłonnych pachy; 4) przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na: a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii, lub b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające). Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3) lit. d) 5) wartość LVEF co najmniej 50%; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) 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, 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.	prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. 1.4. Leczenie okołoperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi Dawka pembrolizumabu w fazie neoadjuwantowej i adjuwantowej 200 mg co 3 tygodnie lub po 400 mg co 6 tygodni. Całkowity czas aktywnej terapii pembrolizumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z chemioterapią: a) obejmuje 8 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 4 dawki pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni, albo b) trwa do momentu stwierdzenia progresji choroby wykluczającej radykalne leczenie chirurgiczne, albo 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. Całkowity czas aktywnej terapii pembrolizumabem w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym): a) obejmuje 9 dawek pembrolizumabu po 200	- nie rzadziej niż co 3 miesiące w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowym) pembrolizumabem – punkty f-g, - nie rzadziej niż raz na 3 miesiące w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) pembrolizumabem – punkty a-g; 2) badania obrazowe (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): a) ECHO serca, b) USG piersi z dołami pachowymi (tylko podczas leczenia przedoperacyjnego). Badania wykonuje się: - nie rzadziej niż raz na 3 miesiące jedynie podczas leczenia przedoperacyjnego (częściej, gdy są wskazania kliniczne). W celu monitorowania terapii i oceny odpowiedzi na leczenie, w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, możliwe jest zamienne wykonanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego piersi). Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.
---	--	--

1.2. Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 1.2.1. Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych z wysokim ryzykiem nawrotu albo rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, u dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu. W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6. <u>Kryteria kwalifikacji wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi; 3) udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; 4) udokumentowany brak nadmiernej ekspresji 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) obecność następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie: a) w przypadku leczenia abemacyklibem: - ≥ 4 zajęte przerzutami pachowe węzły chłonne, albo - 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów: • wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm (w przypadku chorych po przebytym leczeniu neoadiuwantowym - wielkość może być oceniona w badaniach obrazowych),	mg co 3 tygodnie lub 5 dawek pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni, albo b) trwa do wystąpienia nawrotu choroby, albo 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. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. 1.4.1. Czas leczenia 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. 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. 3.	2. Leczenie przerzutowego lub miejscowo zawaśnianego raka piersi 2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) badanie mutacji germlinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej) – tylko w przypadku talazoparybu albo olaparybu, c) potwierdzona mutacja genu PIK3CA z wykorzystaniem zwalidowanego testu - tylko w przypadku alpelisybu (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), d) potwierdzona co najmniej jedna zmiana w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN – tylko w przypadku kapiwasertybu (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), e) potwierdzenie ekspresji PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczonej zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu, f) morfologia krwi z rozmazem, g) stężenie kreatyniny, h) aktywność ALAT, i) aktywność AspAT,
---	---	--

• stopień złośliwości histologicznej G3; albo b) w przypadku leczenia rybocyklibem: - stopień IIB-III zaawansowania anatomicznego lub - stopień IIA zaawansowania anatomicznego, w którym: • występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych lub • nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się: - o stopień złośliwości histologicznej G3 albo - o stopień złośliwości histologicznej G2 z występowaniem któregośkolwiek z następujących kryteriów: ➤ Ki-67 $\geq$ 20% lub ➤ wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej; 6) przebyte leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na: a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii, lub b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające); 7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań	2. Leczenie przerzutowego raka piersi 2.1. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 4 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 2 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia). Dawka trastuzumabu podskórnego: 600 mg (w każdym cyklu). W terapii przerzutowego raka piersi trastuzumab podaje się: a) w skojarzeniu z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy, lub b) w monoterapii, lub c) w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem. Dawka nasycająca pertuzumabu: 840 mg (pierwszy	j) stężenie bilirubiny, k) poziom TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem, l) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku leczenia alpelisybem, kapiwasertybem oraz pembrolizumabem, m) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu oraz kapiwasertybu, n) 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, o) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, p) 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, q) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), r) EKG,
--	---	---

laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego; 10) brak przeciwwskazań do stosowania abemacyklibu albo rybocyklibu; 11) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 12) 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 wczesnego, 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. 1.3. Leczenie wczesnego HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 1.3.1. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi olaparybem w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną pacjentów z germinalnymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. <u>Kryteria kwalifikacji wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi bez przerzutów odległych (tj. cecha M0 w klasyfikacji TNM); 3) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2	cykl leczenia). Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420 mg (kolejne cykle leczenia). Dawka nasycająca produktu leczniczego złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego: 1200 mg - pertuzumab / 600 mg - trastuzumab (pierwszy cykl leczenia) Dawka podtrzymująca produktu leczniczego złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego: 600 mg - pertuzumab / 600 mg - trastuzumab (kolejne cykle leczenia, co 3 tygodnie). Dawka docetakselu: 75-100 mg/m² (w każdym cyklu). W terapii łączonej z pertuzumabem i trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) 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. Jeżeli leczenie docetakselem zostanie przerwane z powodu toksyczności, leczenie pertuzumabem i trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do	s) ECHO serca – tylko w przypadku leczenia anty-HER2, t) konsultacja kardiologiczna - jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG lub ECHO (jedynie w przypadku stosowania leków anty-HER2). u) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne). Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2.2. Monitorowanie leczenia 1) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi z rozmazem, b) stężenie kreatyniny, c) aktywność AlAT, d) aktywności AspAT, e) stężenie bilirubiny, f) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku alpelisybu, kapiwasertybu i pembrolizumabu, g) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c - tylko w przypadku alpelisybu oraz kapiwasertybu, h) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym
---	---	--

w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/- w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 4) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej); 5) zakończone miejscowe leczenie chirurgiczne piersi lub węzłów pachowych (chorzy po zabiegach chirurgicznych muszą ukończyć radioterapię adjuwantową o ile jest wskazana); 6) ukończenie chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej; a) rak piersi potrójnie ujemny: - w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu i chemioterapii adjuwantowej - pierwotny guz piersi o dowolnej średnicy i patomorfologicznie potwierdzona obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha $\geq pN1$) lub inwazyjny guz pierwotny o średnicy przynajmniej 2 cm (cecha $\geq pT2$), - w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową - nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR), lub b) rak piersi z udokumentowaną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych: - w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu lub hormonoterapii przedoperacyjnej - obecność choroby przerzutowej w węzłach chłonnych, - w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową - nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR), 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego; 8) brak przeciwwskazań do stosowania olaparybu;	podawania podskórnego) powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań istotnym znaczeniu klinicznym. Jeżeli pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem podawane są niezależnie w przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu. W przypadku terapii pertuzumabem i trastuzumabem w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, należy zakończyć leczenie po potwierdzeniu objawów niewydolności serca. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii pertuzumabem i trastuzumabem podawanych w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, które w ocenie lekarza prowadzącego są związane z pertuzumabem i wymagają przerwania terapii należy zakończyć terapię preparatem złożonym i kontynuować terapię trastuzumabem podawanym niezależnie. Dawka trastuzumabu emtanzyny: 3,6 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie). Maksymalna dobową dawkę tukatynibu: 600 mg / dobę (codziennie). Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 8mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia). Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia).	chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6, i) EKG (tylko w przypadku rybocyklitu w celu oceny QTc w ok. 14 dniu pierwszego cyklu (+/- 7 dni), a potem w zależności od wskazań klinicznych), j) oznaczenie poziomu TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem. Badania wykonuje się: - 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 (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego), trastuzumabu w monoterapii lub trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, - przed każdym cyklem leczenia – w przypadku leczenia trastuzumabem emtanzyną oraz trastuzumabem derukstekanem, - dodatkowo morfologia przed każdym podaniem paklitakselu – w przypadku leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z
--	---	--

9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 10) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 12) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia, wczesnego 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. 1.4. Leczenie okołooperacyjne potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 1.4.1. leczenie okołooperacyjne 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. <u>Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, potrójnie ujemnego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony i dotychczas nieleczony potrójnie ujemny rak piersi; 3) udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych (<1%);	Dawka trastuzumabu podskórnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 600 mg (w każdym cyklu). Każdy cykl leczenia trastuzumabu w skojarzeniu z tukatynibem obejmuje 21 dni. Maksymalna dobową dawką kapecytabiny w skojarzeniu z tukatynibem: 2000 mg/m² powierzchni ciała (dwie dawki podzielone) w dniach 1- 14 w cyklach 21- dniowych. Dawka trastuzumabu derukstekanu: 5,4 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie). Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. 2.1.2. Czas leczenia 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. 3. 2.1. Leczenie przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2 Dawka trastuzumabu derukstekanu: 5,4 mg/kg	paklitakselem, - co 4 tygodnie (cykl 28 dniowy) przez pierwsze 4 cykle i następnie w zależności od wskazań klinicznych, ale nie rzadziej niż co 3 miesiące – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6, - 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 oraz kapiwasertybem, - morfologia co miesiąc lub w przypadku wskazań klinicznych, pozostałe badania nie rzadziej niż co 3 miesiące - w przypadku leczenia talazoparybem oraz olaparybem, - przed każdym podaniem leczenia – w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekan, - podczas stosowania tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną badania wykonuje przed każdym cyklem leczenia - przed każdym cyklem leczenia w przypadku stosowania pembrolizumabu – punkty a-e, - nie rzadziej niż raz na 6 tygodni w
--	---	--

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. 2. Leczenie przerzutowego raka piersi	m.c. (co 3 tygodnie). Możliwość redukcji dawki zgodnie z aktualną ChPL. 2.2.1. Czas leczenia 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. 3. 2.2. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego Zalecana maksymalna dawka dobową palbocyklibu: 125 mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dawka dobową rybocyklibu: 600mg/ dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dawka dobową abemacyklibu: 300 mg/dobę (codziennie, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dawka dobową alpelisybu: 300 mg / dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dawka dobową kapiwasertybu: 800 mg/dobę (codziennie przez 4 dni, następnie przerwa 3 dni w każdym tygodniu, 1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dawka dobową talazoparybu: 1 mg / dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dawka dobową olaparybu:	przypadku w leczeniu przerzutowego raka piersi pembrolizumabem – punkt f oraz j; 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, kapiwasertybu, talazoparybu, olaparybu, sacytuzumabu, gowitekanu oraz pembrolizumabu: a) EKG, b) ECHO, c) konsultacja kardiologiczna – w zależności od wskazań klinicznych, d) TK klatki piersiowej – w zależności od wskazań klinicznych lub podejrzenia śródmiąższowego zapalenia płuc; 3) badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące (u chorych z dobrą kontrolą choroby po 2 latach stosowania leczenia – nie rzadziej niż co 3-6 miesięcy – wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): 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), b) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości
---	--	---

2.1. Leczenie przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje: 2.1.1. leczenie przerzutowego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i docetakselem (I linia leczenia przerzutowego raka piersi) albo 2.1.2. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem (I lub kolejne linie leczenia przerzutowego raka piersi) albo 2.1.3. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem emtanzyną (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi) albo 2.1.4. leczenie przerzutowego raka piersi tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (II, III lub IV linia leczenia przerzutowego raka piersi) albo 2.1.5. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem derukstekanem (II lub III lub IV linia leczenia anty-HER2 przerzutowego raka piersi). <u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego:</u> 1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi: a) uogólniony (IV stopień zaawansowania), lub b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);	600 mg/dobę (codziennie). Dawka fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 lub alpelisybem lub kapiwasertybem: 500mg/dobę (podawany w 1,15 oraz 29 dniu a następnie raz na miesiąc). Dawka dobową inhibitorów aromatazy stosowanych w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6: a) letrozol: 2,5mg/dobę, b) anastrozol: 1 mg/dobę, c) eksemestan: 25 mg/ dobę. 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. Zalecana maksymalna dawka sacytuzumabu gowitekanu: 10 mg/kg mc. (podawana w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu). Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. 2.2.2. Czas leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu	oceny wymiarów zmian), c) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie), d) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu oraz kapiwasertybu, 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 oraz kapiwasertybu, f) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (jedynie chore z przerzutami w mózgu). W celu monitorowania leczenia dopuszcza się wykonywanie innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian według aktualnych kryteriów RECIST w zależności od sytuacji klinicznej. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi
---	--	---

3) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 4) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG, sprawność 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w przypadku produktu leczniczego złożonego zawierającego trastuzumab i pertuzumab do podawania podskórnego; 5) wartość LVEF co najmniej 50%; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 8) 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, 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. 2.2. Leczenie przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2 obejmuje w programie: 2.2.1 leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem derukstekanem w monoterapii po uprzednim leczeniu systemowym <u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej;	świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. 2.3. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi Zalecana maksymalna dawka pembrolizumabu u osób dorosłych to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym. Zalecana maksymalna dobową dawką talazoparybu: 1 mg / dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dobową dawką olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie). Zalecana maksymalna dawka sacytuzumabu gowitekanu: 10 mg/kg mc. (podawana w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu). Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. 2.3.1. Czas leczenia 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. 3.	na leczenie, w tym: a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, b) stabilizację (SD), c) progresję choroby (PD), d) czas do progresji (PFS). 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD), progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS)), 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 NFZ.
---	---	---

2) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi: a) uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 3) udokumentowana niska ekspresją receptora HER2 (IHC /1+/ lub IHC /2+/ i ISH +/- niezależnie od statusu receptorów hormonalnych; 4) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 5) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 6) wartość LVEF co najmniej 50%; 7) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2 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. 2.3. Leczenie przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 2.3.1. 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) albo 2.3.2. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) albo 2.3.3. leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z obecnością mutacji PIK3CA alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) albo 2.3.4. leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z co najmniej jedną zmianą w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem (II lub III linia leczenia zaawansowanego raka piersi, a w I linia leczenia tylko, gdy była stosowana terapia uzupełniająca inhibitorem CDK 4/6) albo 2.3.5. leczenie przerzutowego raka piersi w monoterapii inhibitorami PARP (talazoparybem albo olaparybem) chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2 (II lub III linia zaawansowanego hormonozależnego raka piersi). 2.3.6. leczenie przerzutowego raka piersi w monoterapii sacytuzumabem gowitekanem pacjentów uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii (samodzielnej bądź w skojarzeniu w tym – łącznie z inhibitorami CDK4/6) na jakimkolwiek etapie choroby i co najmniej dwiema liniami chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej (jeśli czas wolny od choroby wyniósł mniej niż 12 mies. od zastosowania chemioterapii okołooperacyjnej, chemioterapia okołooperacyjna traktowana jest jako jedna linia terapii systemowej w chorobie zaawansowanej). W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z		
--	--	--

użyciem inhibitorów CDK4/6.

Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:
 - a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania)
 - lub
 - b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
- 3) udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
- 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)) – nie dotyczy sacytuzumabu gowitekanu;
- 5) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 oceniona badaniem ISH (wynik +/-) u chorych z wynikiem /2+/ w badaniu IHC – dotyczy sacytuzumabu gowitekanu;
- 6) udokumentowana obecność mutacji genu PIK3CA – tylko w przypadku alpelisybu;
- 7) udokumentowana obecność co najmniej jednej zmiany w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN – tylko w przypadku kapiwasertybu;
- 8) udokumentowana obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu;
- 9) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- 10) stan:
 - a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):

- stan po obustronnym usunięciu jajników, - brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn), - brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH, Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK 4/6 lub kapiwasertybu; b) przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego (w takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH)). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6 lub kapiwasertybu; c) mężczyźni (należy rozważyć podawanie agonisty LHRH zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami postępowania klinicznego). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania kapiwasertybu; 11) kobiety w stanie pomenopauzalnym zdefiniowanym jako (do wyboru jedna z poniższych opcji): a) stan po obustronnym usunięciu jajników, b) brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn), c) brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH, lub mężczyźni. Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania alpelisybu; 12) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – nie dotyczy sacytuzumabu gowitekanu 13) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – dotyczy sacytuzumabu gowitekanu; 14) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących		
---	--	--

stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 15) 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). Dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające: a) inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia leczenia do nawrotu wynosi więcej niż 12 miesięcy, albo b) leczenie tamoksyfenem niezależnie od czasu do wystąpienia nawrotu (także nawrót w trakcie hormonoterapii). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6; 16) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestrantem: a) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi – dotyczy rybocyklibu i abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem albo palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem po uprzedniej hormonoterapii, lub b) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy, lub c) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu. Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi (przed lub po hormonoterapii I rzutu). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów		
---	--	--

CDK4/6; 17) w przypadku sacytuzumabu gowitekanu przebyte leczenie: a) terapią hormonalną (samodzielnie bądź w skojarzeniu w tym – łącznie z inhibitorami CDK4/6) na jakimkolwiek etapie choroby, oraz b) co najmniej dwiema liniami chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej (jeśli czas wolny od choroby wyniósł mniej niż 12 mies. od zastosowania chemioterapii okołoperacyjnej, chemioterapia okołoperacyjna traktowana jest jako jedna linia terapii systemowej w chorobie zaawansowanej); Kryterium kwalifikacji w przypadku zastosowania sacytuzumabu gowitekanu. 18) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 19) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia; 20) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 21) 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, 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.		
---	--	--

Dodatkowo dla pacjentek, które rozpoczęły monoterapię fulwestranem 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.

2.4. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:

2.4.1. leczenie przerzutowego lub miejscowo nieoperacyjnego, nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem albo z gemcytabiną i karboplatiną (I linia leczenia TNBC)

albo

2.4.2. leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii talazoparybem albo olaparybem chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2 (I lub II lub III linia leczenia TNBC)

albo

2.4.3. leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii sacytuzumabem gowitekanem (II lub III lub IV linia leczenia TNBC).

Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:
 - a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania),
lub
 - b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
- 3) histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi;
- 4) udokumentowany brak ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;

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)); 6) udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu; 7) udokumentowana potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczona zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu; 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 umożliwiającą 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. 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 lub HER2-ujemnego lub potrójnie ujemnego raka piersi oraz w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi sacytuzumabem gowitekanu,
 - b) do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego lub HER2-dodatniego lub HER2-low raka piersi;
- 5) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające 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, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku;
- 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.		
--	--	--