Załącznik B.9.a.

**PRZEDOPERACYJNE LECZENIE RAKA PIERSI PERTUZUMABEM I TRASTUZUMABEM (ICD-10 C 50)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| **1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią**  **1.1. Kryteria kwalifikacji:**  1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi;  2) nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu ISH);  3) wyjściowy (pierwotny) stopień zaawansowania:  nowotwór w stadium III wyjściowego zaawansowania jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego ( w tym rak zapalny)  lub  nowotwór pierwotnie operacyjny z guzem > 2 cm i zajętymi węzłami chłonnymi lub ujemnym stanem receptorów ER i PgR  4) zamiar leczenia chirurgicznego o założeniu radykalnym polegającym na:  a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych albo 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).  5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;  6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek;  7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz tj. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych);  8) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;  9) stan sprawności 0-1 wg WHO;  10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.  Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.  **1.2 Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:**  1) rozpoznanie wyłącznie przedinwazyjnego raka piersi;  2) pierwotne zaawansowanie w stopniu IV;  3) pierwotne zaawansowanie kliniczne guza ≤ 2 cm przy braku przeciwwskazań wynikających z punktów 2.2.: 1 i 2  4) niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA);  5) niestabilność hemodynamiczna w przebiegu:  a) choroby wieńcowej,  b) zastawkowej wady serca,  c) nadciśnienia tętniczego,  d) innych sytuacji klinicznych (np. wieloletniej lub niekontrolowanej cukrzycy);  6) frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO lub MUGA;  7) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi;  8) okres ciąży i karmienia piersią;  9) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze;  10) przeciwwskazania do stosowania pertuzumabu wynikające z nadwrażliwości na pertuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze  11) stan sprawności 2-4 wg WHO;  12) współistnienie innych aktywnych nowotworów złośliwych ( w tym raka drugiej piersi) z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji.  **1.3. Określenie czasu leczenia w programie:**  Leczenie skojarzone pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią powinno obejmować od 3 do 6 cykli leczenia a wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację.  Po zabiegu operacyjnym powinno być kontynuowane leczenie uzupełniające trastuzumabem (tak, aby łącznie z leczeniem przedoperacyjnym z pertuzumabem obejmowało ono 18 cykli lub rok aktywnej terapii) - zgodnie z wytycznymi Programu Lekowego Leczenie Raka Piersi (B.9) punkt Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem   * 1. **Kryteria zakończenia udziału w programie:**  1. toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem cytostatykiem); 2. progresja choroby w trakcie stosowania leczenia; 3. okres ciąży i karmienia piersią. | **1.Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią**  1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie odpowiednio z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego pertuzumabu i aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego trastuzumabu  2)Produkt leczniczy pertuzumab i trastuzumab można podawać w dowolnej kolejności.  3) całość zaplanowanego leczenia cytostatykami powinna być podana przed operacją, a leczenie uzupełniające powinno być prowadzone trastuzumabem zgodnie z wytycznymi Programu Lekowego Leczenie Raka Piersi (B.9) punkt Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem  4)Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem to   1. a) od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią   albo  b) do czasu wystąpienia progresji choroby  albo   1. do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym uniemożliwiających w opinii lekarza prowadzącego kontynuowanie terapii.   Po zabiegu operacyjnym stosuje się leczenie uzupełniające trastuzumabem. Łącznie leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe i całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań trastuzumabu.  5)Nie należy stosować pertuzumabu i trastuzumabu łącznie z antracyklinami.  6)W przypadku przerwania terapii trastuzumabem należy przerwać stosowanie pertuzumabu. | **1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią**  **1.1 Wykaz badań przy kwalifikacji:**  a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2), stopień ekspresji receptorów ER i PGR,  b) morfologia krwi z rozmazem,  c) poziom kreatyniny,  d) poziom AlAT,  e) poziom AspAT,  f) stężenie bilirubiny,  g) USG lub TK jamy brzusznej – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian,  h) RTG lub TK klatki piersiowej – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian,  i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej),  j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem,  k) EKG,  l) badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca),  m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie i ze wskazań klinicznych  n) test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę).  **1.2 Monitorowanie leczenia**.  1) Badania wykonywane nie rzadziej niż raz na 3 tygodnie :  - morfologia krwi z rozmazem,  - poziom kreatyniny,  - poziom AlAT,  - poziom AspAT,  - stężenie bilirubiny,  2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni:  a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem). Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.  b) EKG,  c) ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca),  **2. Monitorowanie programu**  1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;  2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;  3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. |