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 zawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-dodatniego raka piersi substancjami:   * + - 1. trastuzumab;       2. pertuzumab;       3. trastuzumab emtanzyna;       4. lapatynib;       5. tukatynib;       6. trastuzumab derukstekan.   W leczeniu przedoperacyjnym stosowany jest: trastuzumab lub trastuzumab z pertuzumabem.  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 zawansowanego raka piersi (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.1.1.-2.1.6.:   * + - 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;       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 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;       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 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. talazoparybem;       6. 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.   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.:   * + - 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 rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej linii leczenia oraz (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) w 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. 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 do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zawansowanego (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 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. **Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje:**       1. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią   albo   * + 1. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią   albo   * + 1. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią   albo   * + 1. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem emtanzyną.   Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi:   * + - 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:          1. 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   * + - * 1. w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem 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 receptorów ER i PgR  lub  nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego  albo   * + - * 1. 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   * + - * 1. 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   * + - * 1. 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 piersi lub węzłach chłonnych pachy;   * + - 1. przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na:          1. amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii   lub   * + - * 1. 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)   * + - 1. wartość LVEF co najmniej 50%;       2. nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;       3. sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;       4. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;       5. 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.   * 1. **Leczenie wczesnego HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:**      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.   Kryteria kwalifikacji wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi:   * + - 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  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 patogennej lub prawdopodobnie patogennej 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 ≥pN1) lub inwazyjny guz pierwotny o średnicy przynajmniej 2 cm (cecha ≥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);   * + - 1. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego;       2. brak przeciwwskazań do stosowania olaparybu;       3. nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;       4. sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;       5. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;       6. 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. **Leczenie okołooperacyjne potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:**      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   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.   1. **Leczenie przerzutowego raka piersi**    1. **Leczenie przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje:**       1. leczenie przerzutowego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (I linia leczenia przerzutowego raka piersi)   albo   * + 1. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem (I lub kolejne linie leczenia przerzutowego raka piersi)   albo   * + 1. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem emtanzyną (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi)   albo   * + 1. leczenie przerzutowego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi)   albo   * + 1. leczenie przerzutowego raka piersi tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (II, III lub IV linia leczenia przerzutowego raka piersi)   albo   * + 1. leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem derukstekanem (II lub III lub IV linia leczenia anty-HER2 przerzutowego raka piersi).   Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego:   * + - 1. potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi:          1. uogólniony (IV stopień zaawansowania)   lub   * + - * 1. miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);       1. udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu ISH);       2. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;       3. sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;       4. wartość LVEF co najmniej 50%;       5. nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;       6. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;       7. 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.   * 1. **Leczenie przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje:**      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   * + 1. 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)   albo   * + 1. 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   * + 1. 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).   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.:          1. rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania)   lub   * + - * 1. miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);       1. udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych ⩾1%;       2. 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));       3. udokumentowana obecność mutacji genu PIK3CA – tylko w przypadku alpelisybu;       4. udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu;       5. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;       6. stan:          1. 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,   * + - * 1. 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;   * + - 1. kobiety w stanie pomenopauzalnym zdefiniowanym jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):          1. stan po obustronnym usunięciu jajników,          2. brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn),          3. brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH,   lub mężczyźni.  Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania alpelisybu;   * + - 1. sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;       2. nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;       3. 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 miąższowych w następstwie masywnych przerzutów).   Dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające:   * + - * 1. inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia leczenia do nawrotu wynosi więcej niż 12 miesięcy   albo   * + - * 1. leczenie tamoksyfenem niezależnie od czasu do wystąpienia nawrotu (także nawrót w trakcie hormonoterapii).   Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6;   * + - 1. w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestrantem:          1. brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi – dotyczy jedynie rybocyklibu i abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem   lub   * + - * 1. progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy   lub   * + - * 1. 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;   * + - 1. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;       2. nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;       3. nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);       4. 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 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.   * 1. **Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:**      1. 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)   albo   * + 1. 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   * + 1. 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.:          1. rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania)   lub   * + - * 1. miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);       1. histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi;       2. udokumentowany brak ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych ⩾1%;       3. 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));       4. udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu;       5. udokumentowana potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczona zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu;       6. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;       7. sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;       8. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;       9. nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;       10. nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;       11. 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;       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 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.   1. **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:           1. do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi,           2. 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 uniemożliwiające kontynuacje 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. | 1. **Leczenie wczesnego raka piersi**    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: 420mg (kolejne cykle leczenia).  Każdy cykl leczenia obejmuje 21 dni niezależnie od rytmu stosowania trastuzumabu.  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 użyciem paklitakselu w monoterapii;       5. w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej;       6. w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej.   Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa:   * + - * 1. maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie (w tym w schemacie określonym w pkt 4)   albo   * + - * 1. 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 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 i chemioterapią to:   * + - * 1. od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią   albo   * + - * 1. do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.   W przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu.  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):   * + - * 1. obejmuje maksymalnie 14 podań,   albo   * + - * 1. trwa do wystąpienia nawrotu choroby,   albo   * + - * 1. 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.   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 anty-HER2 zawierającą nie więcej niż 18 podań (łącznie z liczbą podań w leczeniu przedoperacyjnym i liczbą podań trastuzumab emtanzyny).   * 1. **Leczenie wczesnego, HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi**   Zalecana maksymalna dobowa dawka 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. **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 prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.   * 1. **Leczenie okołooperacyjne 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:   * + - * 1. obejmuje 8 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 4 dawki pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni   albo   * + - * 1. trwa do momentu stwierdzenia progresji choroby wykluczającej radykalne leczenie chirurgiczne   albo   * + - * 1. 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):   * + - * 1. obejmuje 9 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 5 dawek pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni   albo   * + - * 1. trwa do wystąpienia nawrotu choroby   albo   * + - * 1. 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. **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.   1. **Leczenie przerzutowego raka piersi**    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:   * + - * 1. w skojarzeniu z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy   lub   * + - * 1. w monoterapii   lub   * + - * 1. w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem   Dawka nasycająca pertuzumabu: 840mg (pierwszy cykl leczenia).  Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420mg (kolejne cykle leczenia).  Dawka docetakselu: 75-100mg/m2 (w każdym cyklu)  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.  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.  Zalecana maksymalna dobowa dawka lapatynibu: 1250mg / dobę (codziennie).  Zalecana maksymalna dobowa dawka kapecytabiny w skojarzeniu z lapatynibem: 2000 mg/m2 powierzchni ciała (dwie dawki podzielone) w dniach 1- 14 w cyklach 21- dniowych.  Dawka trastuzumabu emtanzyny: 3,6 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie).  Maksymalna dobowa dawka 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).  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 dobowa dawka 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.   * + 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.   * 1. **Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego**   Zalecana maksymalna dawka dobowa palbocyklibu:125 mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni).  Zalecana maksymalna dawka dobowa rybocyklibu: 600mg/ dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni).  Zalecana maksymalna dawka dobowa abemacyklibu: 300 mg/dobę (codziennie, 1 cykl trwa 28 dni).  Zalecana maksymalna dobowa dawka alpelisybu: 300 mg / dobę (codziennie).  Zalecana maksymalna dobowa dawka talazoparybu: 1 mg / dobę (codziennie).  Zalecana maksymalna dobowa dawka olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie).  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).  Dawka dobowa inhibitorów aromatazy stosowanych w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6:   * + - * 1. letrozol: 2,5mg/dobę,         2. anastrozol: 1 mg/dobę,         3. 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.  Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.   * + 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.   * 1. **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 dobowa dawka talazoparybu: 1 mg / dobę (codziennie).  Zalecana maksymalna dobowa dawka 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.   * + 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. | 1. **Leczenie wczesnego raka piersi**    1. **Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi**       1. **Wykaz badań przy kwalifikacji**          * 1. badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) potwierdzające nadekspresję receptora HER2 i ocena stopnia ekspresji receptorów ER i PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej),            2. morfologia krwi z rozmazem,            3. stężenie kreatyniny,            4. aktywność AlAT,            5. aktywność AspAT,            6. stężenie bilirubiny,            7. USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej,            8. RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej,            9. scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej),            10. 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,            11. EKG,            12. badanie ECHO,            13. konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i ze wskazań klinicznych.       2. **Monitorowanie leczenia**          1. badania wykonywane nie rzadziej niż:             1. raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii i trastuzumabu emtanzyny,             2. 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;   * + - 1. badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni:          1. 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);   Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.   * + - 1. 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):          1. EKG,          2. ECHO.   1. **Leczenie wczesnego, HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach BRCA**      1. **Wykaz badań przy kwalifikacji**         + 1. potwierdzenie obecności mutacji germinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej);           2. potwierdzenie braku ekspresji receptora HER2 i określenie stanu steroidowych receptorów hormonalnych;           3. morfologia krwi z rozmazem;           4. stężenie kreatyniny;           5. stężenie bilirubiny;           6. aktywność AlAT;           7. aktywność AspAT;           8. USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej);           9. RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej);           10. scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej);           11. inne badania w razie wskazań klinicznych.      2. **Monitorowanie leczenia**         + 1. morfologia krwi z rozmazem;           2. oznaczenie stężenia w surowicy:   kreatyniny,  bilirubiny;  oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT);   * + - * 1. inne badania w razie wskazań klinicznych.   Badania wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia olaparybem.   * 1. **Leczenie okołooperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi**      1. **Wykaz badań przy kwalifikacji**         + 1. badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej);           2. morfologia krwi z rozmazem;           3. stężenie kreatyniny;           4. aktywność AlAT;           5. aktywność AspAT;           6. stężenie bilirubiny;           7. poziom TSH i fT4;           8. RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni);           9. USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni;           10. scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej);           11. EKG;           12. konsultacja kardiologiczna – jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG;           13. tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne);           14. mammografia;           15. USG piersi z oceną dołów pachowych,           16. inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.   Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.   * + 1. **Monitorowanie leczenia**        1. badania laboratoryjne:           1. morfologia krwi z rozmazem;           2. stężenie kreatyniny;           3. aktywność AlAT;           4. aktywności AspAT;           5. stężenie bilirubiny;           6. oznaczenie poziomu TSH i fT4; dotyczy jedynie leczenia pembrolizumabem;           7. 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,  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;   * + - 1. badania obrazowe (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej):          1. ECHO serca,          2. USG piersi z dołami pachowymi.   Badania wykonuje się:  nie rzadziej niż raz na 3 miesiące (częściej, gdy są wskazania kliniczne) – w przypadku leczenia pembrolizumabem – punkty a-b.  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. **Leczenie przerzutowego** **lub miejscowo zawansowanego raka piersi**    1. **Wykaz badań przy kwalifikacji**       * + 1. badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej),           2. badanie mutacji germinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej) – tylko w przypadku talazoparybu albo olaparybu,           3. potwierdzona mutacja genu PIK3CA z wykorzystaniem zwalidowanego testu - tylko w przypadku alpelisybu (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej),           4. potwierdzenie ekspresji PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczonej zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu,           5. morfologia krwi z rozmazem,           6. stężenie kreatyniny,           7. aktywność AlAT,           8. aktywność AspAT,           9. stężenie bilirubiny,           10. poziom TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem,           11. stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku leczenia alpelisybem oraz pembrolizumabem,           12. odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu,           13. 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,           14. RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian,           15. 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,           16. scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej),           17. EKG,           18. ECHO serca – tylko w przypadku leczenia anty-HER2 oraz leczenia pembrolizumabem,           19. konsultacja kardiologiczna - jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG lub ECH,           20. 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.   * 1. **Monitorowanie leczenia**      + 1. badania laboratoryjne:           1. morfologia krwi z rozmazem,           2. stężenie kreatyniny,           3. aktywność AlAT,           4. aktywności AspAT,           5. stężenie bilirubiny,           6. stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku alpelisybu i pembrolizumabu,           7. odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c - tylko w przypadku alpelisybu,           8. 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,           9. EKG (tylko w przypadku rybocyklibu w celu oceny QTc w ok. 14 dniu pierwszego cyklu (+/- 7 dni), na początku drugiego cyklu, a potem w zależności od wskazań klinicznych),           10. 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, 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 paklitakselem,  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,  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,  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 przypadku w leczenia przerzutowego raka piersi pembrolizumabem – punkt f oraz j;   * + - 1. 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, talazoparybu oraz olaparybu:          1. EKG,          2. ECHO,          3. konsultacja kardiologiczna – w zależności od wskazań klinicznych,          4. TK klatki piersiowej – w zależności od wskazań klinicznych lub podejrzenia śródmiąższowego zapalenia płuc;       2. badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej):          1. USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub miednicy lub MR (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),          2. RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),          3. scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie),          4. odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu,          5. 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,          6. tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (jedynie chore z przerzutami w mózgu).          7. ECHO serca (jedynie w przypadku pembrolizumabu);   Badania wykonuje się:  nie rzadziej niż co 3 miesiące – w przypadku leczenia talazoparybem oraz olaparybem,  nie rzadziej niż co 9 tygodni oraz w ostatnim dniu 20 tygodnia leczenia (+/- 7 dni) – w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekanem,  nie rzadziej niż raz na 3 miesiące (w zależności od wskazań klinicznych) – w przypadku leczenia pembrolizumabem.  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.   1. **Monitorowanie programu**    * + 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;        2. uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;        3. w przypadku terapii z wykorzystaniem substancji czynnej sacytuzumab gowitekan przekazywanie za pośrednictwem rejestru SMPT danych dotyczących wskaźników efektywności terapii:           1. śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiejkolwiek przyczyny – przeżycie całkowite z oczekiwaną medianą 11,8 miesiąca,           2. przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny – przeżycie wolne od progresji z oczekiwaną medianą 4,8 miesiąca,           3. 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%;        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. | |