



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Herceptin (trastuzumab)**  
**we wskazaniu: leczenie raka piersi**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-6/2014

Data ukończenia: 8 maja 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Roche Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Roche Polska Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Wykaz skrótów**

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**ATC** - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna Leków

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**b.d.** – brak danych

**BCT** - ang. *breast conserving treatment* – operacja oszczędzająca piersi

**BRCA** - ang. *breast cancer* – rak piersi

**CAP** – kapecytabina

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – ang. – *Confidence Interval*, przedział ufności

**cPR** – ang. *complete pathologic response*, całkowita odpowiedź patologiczna

**CR** - ang. *complete response; complete remission*, całkowita odpowiedź na leczenie

**CRB** – karboplatyna

**CRD** - ang. *Centre for Reviews and Dissemination* – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia

**CTH** – chemioterapia

**CTX** – cyklofosfamid

**DFS** - ang. *disease-free survival*, przeżycie wolne od choroby

**DOX** – doksorubicyna

**DXL** – docetaksel

**ECOG** - Eastern Cooperative Oncology Group

**EFS** - ang. *event-free survival*, przeżycie wolne od zdarzenia

**EMA** - ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna

**EPI** – epirubicyna

**FDA** - ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

**FISH** - ang. *fluorescence in situ hybridization*, fluorescencyjna hybrydyzacja in situ

**FU** – fluorouracyl

**G-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

**HER2** - ang. *human epidermal receptor 2* – ludzki czynnik naskórkowy wzrostu typu 2

**HTA** – ang. Health Technology Assessment, ocena technologii medycznych

**HTH** – hormonoterapia

**i.v.** – łac. *intravenosa*, dożylnie

**IHC** - ang. *immunohistochemistry*, metoda immunohistochemiczna

**ITT** - ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**LVEF** - ang. *left-ventricular ejection fraction* – frakcja wyrzutowa lewej komory

**m.c.** – masa ciała

**MD** – ang. – *Mean Difference*, średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**MTX** – metotreksat

**nd** – nie dotyczy

**NNT** – ang. – *Number Needed to Treat*, oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**NYHA** - ang. *New York Heart Association* – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

**ORR** - ang. *overall response rate*, obiektywna odpowiedź na leczenie

**OS** - ang. *overall survival*, przeżycie całkowite

**p** – poziom istotności statystycznej

**p.o.** – łac. *per os*, doustnie

**pCR** - ang. *pathologic complete response* – całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie

**PD** - ang. *disease progression*, progresja choroby

**PFS** - ang. *progression free survival*, czas wolny od progresji choroby

**PP** - ang. *per protocol* – populacja zgodna z protokołem badania

**PUO** – Polska Unia Onkologii

**PXL** – paklitaksel

**RCT** - ang. *randomized controlled trial*, badanie z randomizacją

**RD** – ang. *risk difference*, różnica ryzyka/bezwzględna redukcja ryzyka

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RP** – Rada Przejrzystości

**RR** – ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*, ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RTH** – radioterapia

**s.c.** – łac. *subcutanae*, podskórnice,

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TRAS** – trastuzumab

**TTP** - ang. *time to progression*, czas do progresji

**URPL** - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**USG** - ultrasonografia

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**VRB** - winorelelina

**WHO** - ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>11</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	11
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	12
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	12
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	19
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	19
2.5.2. Status rejestracyjny .....	19
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	20
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>25</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	25
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	25
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	54
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	55
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	56
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	56
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	56
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	56
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	58
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	66
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	66
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	67
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	71
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	79
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	79
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>79</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	81
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	81
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	83
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	85
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	86
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	86
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	86
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	86
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	87
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	88
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>89</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	89

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	90
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	92
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	92
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	93
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	93
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>94</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>94</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>94</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	94
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	94
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	95
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>96</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>96</b>
<b>13. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>103</b>
<b>14. Źródła.....</b>	<b>107</b>
<b>15. Załączniki .....</b>	<b>108</b>
<b>16. Aneks.....</b>	<b>110</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

11.03.2014 r.  
MZ-PLA-460-15020-896/ISU/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Herceptin (trastuzumabum), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol., kod EAN: 5902768001037

Wnioskowane wskazanie:

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 Inne: analiza problemu decyzyjnego

---

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**

Wnioskodawca:

Roche Polska Sp. z o.o.

Ul. Domaniewska 39B

02-672 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Roche Registration Limited

6 Falcon Way, Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW, Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Roche Registration Limited - Herceptin (trastuzumabum)

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych (technologie medyczne finansowane w ramach środków publicznych):

1. Roche Registration Limited - Herceptin (trastuzumabum)

**Docetaksel**

1. Accord Healthcare Ltd. - Docetaxel Accord (docetaxelum)
2. Actavis Group PTC ehf. - Camitotic (docetaxelum)
3. Alfred E. Tiefenbacher (GmbH & Co. KG) - Docefim (docetaxelum)
4. Aventis Pharma S.A. - Docetaxel Winthrop (docetaxelum)
5. Aventis Pharma S.A. - Taxotere (docetaxelum)
6. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG - Docetaxel-Ebewe (docetaxelum)
7. Egis Pharmaceuticals PLC - Taxegis (docetaxelum)
8. Fresenius Kabi Oncology Plc. - Docetaxel Kabi (docetaxelum)
9. Hospira UK Limited - Docetaxel Hospira (docetaxelum)
10. Mylan S.A.S. - Docetaxel Mylan (docetaxelum)
11. Pfizer Europe MA EEIG - Docetaxel Pfizer (docetaxelum)
12. Pharmaki Generics Ltd. - Docetaxel Pharmaki Generics (docetaxelum)
13. Sandoz GmbH - Docetaxel Lek (docetaxelum)
14. STADA Arzneimittel AG - Docetaxel STADA (docetaxelum)
15. Strides Arcolab International Limited - Docetaxel Strides (docetaxelum)
16. SymPhar Sp. z o.o. - Symtaxel (docetaxelum)
17. Teva Pharma B.V. - Docetaxel Teva, Docetaxel Teva Pharma (docetaxelum)
18. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. - Docetaxel Teva Generics (docetaxelum)

**Lapatinib**

1. Glaxo Group Ltd. - Tyverb (Lapatinib ditosilate monohydrate)

**Capecytabina**

1. Accord Healthcare Ltd. - Capecitabine Accord (Capecitabinum)
2. Actavis Group PTC ehf. - Capecitabine Actavis (Capecitabinum)
3. Adamed Sp. z o.o. - Capecitabine Adamed (Capecitabinum)
4. Fresenius Kabi Oncology Plc - Capecitabine Fresenius Kabi (Capecitabinum)
5. Sandoz GmbH - Capecitabine Sandoz (Capecitabinum)
6. Zentiva, k.s. - Capecitabine Zentiva (Capecitabinum)
7. Krka D.D. Novo Mesto - Ecansya (Capecitabinum)
8. Alvogen IPCo S.a.r.l. - Xalvobin (Capecitabinum)
9. Egis Pharmaceuticals PLC - Coloxet (Capecitabinum)
10. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. - Capecitabine Glenmark (Capecitabinum)
11. Intas Pharmaceuticals Limited - Capecitabine Intas (Capecitabinum)
12. KRKA, d.d., Novo mesto - Capecitabine KRKA (Capecitabinum)
13. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH - Capecitabine medac (Capecitabinum)
14. PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. - Vopecidex (Capecitabinum)
15. Roche Registration Ltd. - Xeloda (Capecitabinum)
16. SymPhar Sp. z o.o. - Symloda (Capecitabinum)
17. TEVA Pharma B.V. - Capecitabine Teva (Capecitabinum)
18. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. - Capecitabine Polpharma (Capecitabinum))

**Anastrozol**

1. +pharma arzneimittel GmbH - Anastrozol +pharma (anastrozolum)
2. Accord Healthcare Ltd. - Anastrozole Accord (anastrozolum)
3. Actavis Group PTC ehf. - Ansyn (anastrozolum)
4. Adamed Sp. z o.o. - Anastrin (anastrozolum)
5. Apotex Europe B.V. - Apo-Nastrol (anastrozolum)
6. AS Grindeks - Axastrol (anastrozolum)



## Leczenie raka piersi

7. AstraZeneca UK Ltd. – Arimidex (anastrozolum)
8. Biogened S.A – Zolastrol (anastrozolum)
9. Bluefish Pharmaceuticals AB - Anastrozol Bluefish (anastrozolum)
10. Egis Pharmaceuticals PLC – Egistrozol (anastrozolum)
11. Generics [UK] Ltd. – AnastroGen (anastrozolum)
12. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. – Ozolan (anastrozolum)
13. Helm Pharmaceuticals GmbH – Deltasolde (anastrozolum)
14. Helm Pharmaceuticals GmbH – Gammasolde (anastrozolum)
15. ICN Polfa Rzeszów S.A. – Anastralan (anastrozolum)
16. Jacobsen Pharma A/S - Anastrozol Jacobsen (anastrozolum)
17. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH - Anastrozol medac (anastrozolum)
18. Novisis Pharma Ltd. – Zolitrax (anastrozolum)
19. Orion Corporation - Anastrozole Orion (anastrozolum)
20. Sandoz GmbH – AnastroLek (anastrozolum)
21. STADA Arzneimittel AG – Anastelb (anastrozolum)
22. Strides Arcolab International Limited – Epsisolde (anastrozolum)
23. SymPhar Sp. z o.o. – Symanastrol (anastrozolum)
24. Synthon B.V. - Anastrozol Synthon 1 mg (anastrozolum)
25. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. - Anastrozol Teva (anastrozolum)
26. Vipharm S.A. – Atrozol (anastrozolum)
27. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. – Mamostrol (anastrozolum)

**Eksemestan**

1. Accord Healthcare Ltd. - Exemestane Accord (exemestanum)
2. Actavis Group PTC ehf. – Cotamox (exemestanum)
3. Alvogen IPCo S.a.r.l. – Alvostan (exemestanum)
4. FirstGenerixInternational GmbH - Exemestane FGX (exemestanum)
5. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. – Exemestane GlenmarkPharma(exemestanum)
6. ICN Polfa Rzeszów S.A. – Exestralan (exemestanum)
7. Krka, d.d., Novo mesto – Etadron (exemestanum)
8. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH - Exemestane medac (exemestanum)
9. Mylan S.A.S. - Exemestane Mylan (exemestanum)
10. Pfizer Europe MA EEIG – Aromasin (exemestanum)
11. Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCOLEK S.A. – Glandex (exemestanum)
12. SymPhar Sp. z o.o. – Symex (exemestanum)
13. Vipharm S.A. – Astexana (exemestanum)

**Letrozol**

1. +pharma arzneimittel GmbH – Letronorm (letrozolum)
2. Accord Healthcare Ltd. - Letrozole Accord (letrozolum)
3. Actavis Group PTC ehf. – Clarzole (letrozolum)
4. Apotex Europe B.V. - Apo-Letro (letrozolum)
5. Apotex Europe B.V. - Letrozole Apotex (letrozolum)
6. Arrow Poland S.A. - Letrozole Arrow (letrozolum)
7. Biogened S.A – Arogen (letrozolum)
8. Bluefish Pharmaceuticals AB - Letrozole Bluefish (letrozolum)
9. Celon Pharma Sp. z o.o. – Aromek (letrozolum)
10. Delfarma Sp. z o.o. – Femara (letrozolum)
11. Egis Pharmaceuticals PLC – Etruzil (letrozolum)
12. FirstGenerixInternationalGmbH - Letrozole FGX (letrozolum)
13. Genthon BV - Letrozolum Genthon (letrozolum)
14. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. - Trozel (letrozolum)
15. H kma Farmaceutica S.A. – Letrofem (letrozolum)
16. ICN Polfa Rzeszów S.A. – Letralan (letrozolum)
17. Krka, d.d., Novo mesto – Lortanda (letrozolum)
18. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH – Letromedac (letrozolum)
19. Novartis Pharma GmbH – Femara (letrozolum)
20. Orion Corporation - Letrozol Orion (letrozolum)
21. Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o. – Trozebax (letrozolum)
22. Regiomedica GmbH – Letroregiozol (letrozolum)
23. Regiomedica GmbH - Letrozol Regiomedica (letrozolum)
24. Sandoz GmbH – Sukontix (letrozolum)
25. STADA Arzneimittel AG – Picozone (letrozolum)
26. SymPhar Sp. z o.o. – Symletrol (letrozolum)
27. Synthon B.V. – Loosyn (letrozolum)
28. Tabuk Poland Sp. z o.o. – Loxelza (letrozolum)
29. Tecnimede – Sociedad de Tecnico-Medicinal S.A. - Letrozole Tecnimede (letrozolum)
30. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. - Letrozol Teva (letrozolum)
31. Vipharm S.A. – Lametta (letrozolum)
32. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. – Lostar (letrozolum)

**Doksorubicyna**

1. Accord Healthcare Ltd. - Doxorubicinum Accord (doxorubicini hydrochloridum)
2. Actavis Group PTC ehf. - Doxorubicin Actavis (doxorubicinum)
3. Actavis Group PTC ehf. – Xorucin (doxorubicini hydrochloridum)
4. Actavis Italy S.p.A. - Adriblastina PFS (doxorubicini hydrochloridum)
5. Actavis Italy S.p.A. - Adriblastina R.D. (doxorubicini hydrochloridum)
6. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG - Doxorubicin-Ebewe (doxorubicini hydrochloridum)

## Leczenie raka piersi

7. Instytut Biotechnologii i Antybiotyków – Biorubina (doxorubicini hydrochloridum)
8. Janssen Cilag International N.V. – Caelyx (doxorubicini hydrochloridum)
9. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH - Doxorubicin medac (doxorubicini hydrochloridum)
10. Pfizer Italia S.r.l. - Adr blastina PFS (doxorubicini hydrochloridum)
11. TEVA Pharma B.V. – Myocet (doxorubicinum)
12. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Debdox (doxorubicini hydrochloridum)

**Cyklofosfamid:** Baxter Polska Sp. z o.o. – Endoxan (cyclophosphamidum)

**Epirubicyna**

1. Accord Healthcare Ltd. - Epirubicin Accord (epirubicini hydrochloridum)
2. Actavis Group hf. – Episindan (epirubicini hydrochloridum)
3. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG - Epirubicin-EBEWE (epirubicini hydrochloridum)
4. Fresenius Kabi Oncology Plc. - Epirubicin Kabi (epirubicini hydrochloridum)
5. Instytut Biotechnologii i Antybiotyków – Bioepicyna (epirubicini hydrochloridum)
6. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH – Epimedac (epirubicini hydrochloridum)
7. Pfizer Europe MA EEIG - Farmorubicin PFS (epirubicini hydrochloridum)
8. Pfizer Europe MA EEIG - Farmorubicin R.D. (epirubicini hydrochloridum)
9. Strides Arcolab International Limited - Epirubicin Strides (epirubicini hydrochloridum)

**Fluorouracyl**

1. Accord Healthcare Ltd. - Fluorouracil Accord (fluorouracilum)
2. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG - 5-Fluorouracil-Ebewe (fluorouracilum)
3. Meda Pharma GmbH & Co. KG – Efudix (fluorouracilum)
4. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH - Fluorouracil 500 medac (fluorouracilum)
5. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH - Fluorouracil 1000 medac (fluorouracilum)
6. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH - Fluorouracil 5000 medac (fluorouracilum)

**Karboplatyna**

1. Carbomedac (Carboplatinum)
2. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG – Carboplatin – Ebewe (Carboplatinum)
3. Accord Healthcare Ltd. – Carboplatin Accord, (Carboplatinum)
4. Actavis Group hf. – Carboplatin Actavis, (Carboplatinum)
5. Pfizer Europe MA EEIG – Carboplatin Pfizer, (Carboplatinum)

**Cisplatyna**

1. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG – Cisplatin – Ebewe (Cisplatinum)
2. Actavis Group hf. – Cisplatin Actavis, (Cisplatinum)
3. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Cisplatin Teva (Cisplatinum)
4. Accord Healthcare Ltd – Cisplatinum Accord (Cisplatinum)

**Cytarabina**

1. Ebewe Pharma GmbH Nfg. – Alexan (Cytarabinum)
2. Fresenius Kabi Oncology Plc – Cytarabine Kabi (Cytarabinum)
3. Pfizer Europe Ma Eeig – Cytosar, (Cytarabinum)
4. Pacira Ltd. – Depocyte, (Cytarabinum)

**Etopozyd**

1. Actavis Group hf. – Etoposid Actavis,
2. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG – Etoposid – Ebewe Etoposidum

**Fulvestrant:** Astrazeneca UK Ltd – Faslodex (Fulvestrantum)

**Gemcytabina**

2. Actavis Group Ptc Ehf – Gembin (Gemcitabinum)
3. Fresenius Kabi Polska Sp. Z O.O. – Gemcit
4. Zakłady Farmaceutyczne Polfa-Łódź S.A. – Gemcitabine Polfa Łódź (Gemcitabinum)
5. Accord Healthcare Ltd – Gemcitabinum Accord (Gemcitabinum)
6. Ebewe Pharma GmbH Nfg. – Gemliquid (Gemcitabinum)
7. Ebewe Pharma GmbH Nfg. – Gemsol (Gemcitabinum)

**Ifosfamid:** Baxter Polska Sp. Z o. o. – Holoxan (Ifosfamidum)

**Metotrexat**

2. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG – Methotrexat – Ebewe (Methotrexatum)
3. Orion Corporation – Trexan (Methotrexate)

**Mitomycyna:** Kyowa Hakko UK Ltd. – Mitomycin C Kyowa (Mitomycinum)

**Paklitaksel**

1. Hospira Uk Limited – Paclitaxel Hospira (Paclitaxelum)
2. Fresenius Kabi Polska Sp. Z o.o. – Paclitaxel Kabi (Paclitaxelum)
3. Ebewe Pharma Ges.M.B.H Nfg. Kg – Paclitaxel-Ebewe (Paclitaxelum)
4. Accord Healthcare Ltd – Paclitaxelum Accord (Paclitaxelum)
5. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. Z o.o. – Paclitaxelum Teva (Paclitaxelum)
6. Actavis Group Ptc Ehf – Sindaxel (Paclitaxelum)

**Tamoksifen**

7. Inpharm Sp Z O.O. – Nolvadex D (Tamoxifenum)
8. Egis Pharmaceuticals Plc – Tamoxifen-EGIS (Tamoxifenum)

**Winkrystyna**

1. GEDEON RICHTER LTD. – Vinblastin-Richter (Vinblastini sulfas)
2. TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O. – Vincristine Teva (Vinblastini sulfas)

**Winorelbina**

1. Pierre Fabre Medicament – Nave bine (Vinore binum)
2. Medac GmbH – Navirel (Vinore binum)
3. Sandoz GmbH, Austria – Neocitec (Vinorelbium)

**Goserelina:** Astrazeneca UK Ltd – Zoladex (Goserelinum)

**Leuprorelina:** Abbvie Polska Sp. Z o.o. – Lucrin Depot (Leuprorelinum)

**Medroksyprogesteron:** Pfizer Europe Ma Eeig – Depo-Provera (Medroksyprogesteronum)

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego **Herceptin (trastuzumabum)**, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. kod EAN: 5902768001037 [REDACTED]

[REDACTED] został przekazany do AOTM dnia 11 marca 2014 r. pismem znak MZ-PLA-460-15020-896/ISU/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDACTED] i.in. *Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, Analiza problemu decyzyjnego*, [REDACTED], Warszawa 13 listopada 2013 r.,
- [REDACTED] i.in. *Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, Analiza kliniczna*, [REDACTED], Warszawa 13 listopada 2013 r.,
- [REDACTED] i.in. *Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, Analiza ekonomiczna*, [REDACTED], Warszawa 13 listopada 2013 r.,
- [REDACTED] i.in. *Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, [REDACTED], Warszawa 13 listopada 2013 r.,

Pismem z dnia 2 kwietnia 2014 r., znak AOTM-OT-4351-6(2)/AIK\_MPa/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 4 kwietnia 2014 r., znak MZ-PLR-460-19905-4/KWA/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Roche Polska Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności, tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

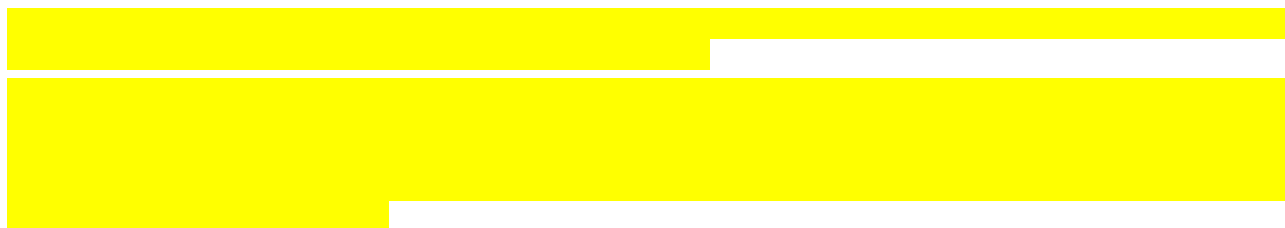
Dnia 15 kwietnia 2014 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia znak: MZ-PLR-460-19905-5/KWA/14, [REDACTED]

- [REDACTED] i.in. *Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, Analiza problemu decyzyjnego (uzupełniona)*, Instytut Arcana, Kraków 2014 – zastępuje w całości poprzednią wersję dokumentu;
- [REDACTED] i.in. *Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumab) w podaniu podskórnym* [REDACTED], [REDACTED], uzupełnienie analizy klinicznej, Instytut Arcana, Kraków 2014 – stanowi uzupełnienie poprzedniej wersji dokumentu;
- [REDACTED] i.in. *Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumab) w podaniu podskórnym* [REDACTED], [REDACTED], uzupełnienie analizy ekonomicznej, Instytut Arcana, Kraków 2014 – stanowi uzupełnienie poprzedniej wersji dokumentu;

- [REDAKTOWANE] i.in. Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (uzupełniona), Instytut Arcana, Kraków 2014 – zastępuje w całości poprzednią wersję dokumentu;

Dnia 25 kwietnia 2014 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia znak: MZ-PLR-460-19905-6/KWA/14, przekazujące Agencji dodatkowe uzupełnienie dotyczące złożonych wcześniej analiz, tj. uzupełnienie analizy klinicznej i ekonomicznej:

- [REDAKTOWANE], i.in. Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, uzupełnienie analizy klinicznej i ekonomicznej, Instytut Arcana, 17. kwietnia 2014 – stanowi uzupełnienie poprzedniej wersji dokumentu;



## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Herceptin (trastuzumab) w podaniu podskórnym nie był wcześniej przedmiotem opinii Rady Przejrzystości/Rady Konsultacyjnej oraz Prezesa AOTM.

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Herceptin w podaniu dożylnym był przedmiotem opinii Agencji dwukrotnie w 2008 roku. Uchwały Rady konsultacyjnej opisano w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Trastuzumab</b>		
Finansowanie ze środków publicznych trastuzumabu (Herceptin®) w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka sutka	Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 12/04/2008	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii medycznych rekomenduje nieumieszczenie trastuzumabu (Herceptin®) w wykazach leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Umieszczenie trastuzumabu w wykazach leków refundowanych spowoduje znaczne zwiększenie ryzyka niekontrolowanego wzrostu wydatków publicznych ze względu na: a) prawdopodobieństwo preskrypcji poza wskazaniami, uznanymi za zasadne przy finansowaniu ze środków publicznych, b) bardzo ograniczone możliwości kontroli post hoc zasadności preskrypcji.
Finansowanie trastuzumabu (Herceptin®) w leczeniu wczesnego raka sutka	Uchwała nr 44/12/2008 z dnia 10 września 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie trastuzumabu (Herceptin®) w leczeniu wczesnego raka sutka na dotychczasowych zasadach przez okres 1 roku i ponowne rozważenie wniosku przed upływem tego okresu. <u>Uzasadnienie:</u> Obecnie brak jest wystarczających dowodów na porównywalną skuteczność 9 tygodniowej względem 52 tygodniowej terapii trastuzumabem. Jednakże perspektywa dużych oszczędności w wydatkach płatnika publicznego uzasadnia przeprowadzenie ponownej oceny zasadności finansowania 9-tygodniowej terapii trastuzumabem po zakończeniu badań oceniających jej skuteczność.

Źródło: strona internetowa AOTM, <http://www.aotm.gov.pl/> (data dostępu 30.04.2014 r.)

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

### Epidemiologia i etiologia

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w ostatnich latach w Polsce na raka piersi zachorowało około 14 500 kobiet (wskaźnik struktury ok. 22%; standaryzowany współczynnik zachorowalności ok. 47/100 tys.). W latach 1999-2008 współczynnik ten wzrósł o 8,3/100 tys. Rak piersi u mężczyzn występuje bardzo rzadko – w 2008 roku w Polsce zanotowano 119 przypadków nowych zachorowań.

W Polsce rak piersi jest przyczyną największej liczby zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet. Od początku lat 60. XX wieku obserwuje się w Polsce rosnącą umieralność na ten nowotwór. W 2008 roku zarejestrowano 5362 zgony z powodu raka piersi (wskaźnik struktury 13,1%). Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł w 2008 roku 14,7/100 tys.

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznaną. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zachowawcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2). Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować na podstawie różnych metod statystycznych, spośród których najbardziej znana jest skala ryzyka Gaila (ang. *Gail model*). Uwzględnia ona następujące czynniki: wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczba wcześniej wykonanych biopsji piersi, obecność atopowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek. Głównym zastosowaniem tej metody jest kwalifikacja kobiet do działań zapobiegawczych.

### Obraz kliniczny

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe:

- Guz piersi wyczuwalny palpacyjnie (u ok. 75% chorych, najczęściej w obrębie górnego zewnętrznego kwadrantu);
- Zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka;
- Wyciągnięcie skóry lub brodawki;
- Zmiany skórne w brodawce i wokół niej;
- Wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty);
- Zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objawy „skórki pomarańczy”);
- Poszerzenie żył skóry sutka;
- Owrzodzenie skóry sutka;
- Powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

### Klasyfikacja

Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi wg stopnia zaawansowania TNM

Stopień	T	N	M
0	Tis	NO	MO
IA	T1	NO	MO
IB	T0	N1mi	MO
	T1	N1mi	MO
IIA	T0	N1	MO
	T1	N1	MO
	T2	NO	MO
IIB	T2	N1	MO
	T3	N0	MO
IIIA	T0	N2	MO
	T1	N2	MO
	T2	N2	MO
	T3	N1	MO
	T3	N2	MO
IIIB	T4	N0	MO
	T4	N1	MO
	T4	N2	MO



## Leczenie raka piersi

Stopień	T	N	M
IIIC	Każde T	N3	MO
IV	Każde T	Każde N	M1

Cecha T:  
T0 – nie stwierdza się guza pierwotnego  
Tis – rak przedinwazyjny (*in situ*): rak przewodowy (*ductal carcinoma in situ* – DCIS), rak zrazikowy (*lobular carcinoma in situ* – LCIS), choroba Pageta bez towarzyszącego ogniska raka naciekającego lub *in situ* w gruczole piersiowym  
T1 – guz ≤2 cm (T1mi < 1 mm, T1a > 1 mm i ≤5 mm, T1b >5 mm i ≤10 mm  
T1c >10 mm i ≤20 mm  
T2 – guz >2 cm i ≤5 cm  
T3 – guz >5 cm  
T4 – guz każdej wielkości naciekający ścianę klatki piersiowej lub skórę (za naciekania skóry nie uważa się: zaciągnięcia skóry, wciągnięcia brodawki i innych niewymienionych jako naciekanie; zmiany te mogą występować w każdym innym stopniu zaawansowania T1 – 3)  
Cecha N:  
N0 – nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych (przy wycięciu ≥10 węzłów chłonnych)  
N1 – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły ruchome (N1mi – mikroprzerzuty [średnia 0,2-2 ml])  
N2 – obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły nieruchome w stosunku do siebie lub otoczenia lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeżeli węzły pachowe niezajęte)  
N3 – obecne przerzuty w węzłach III piętra pachy (podobojczykowe) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeżeli są zajęte pachowe II i III) lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza  
Cecha M:  
M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych  
M1 – stwierdza się przerzuty odległe

## Leczenie

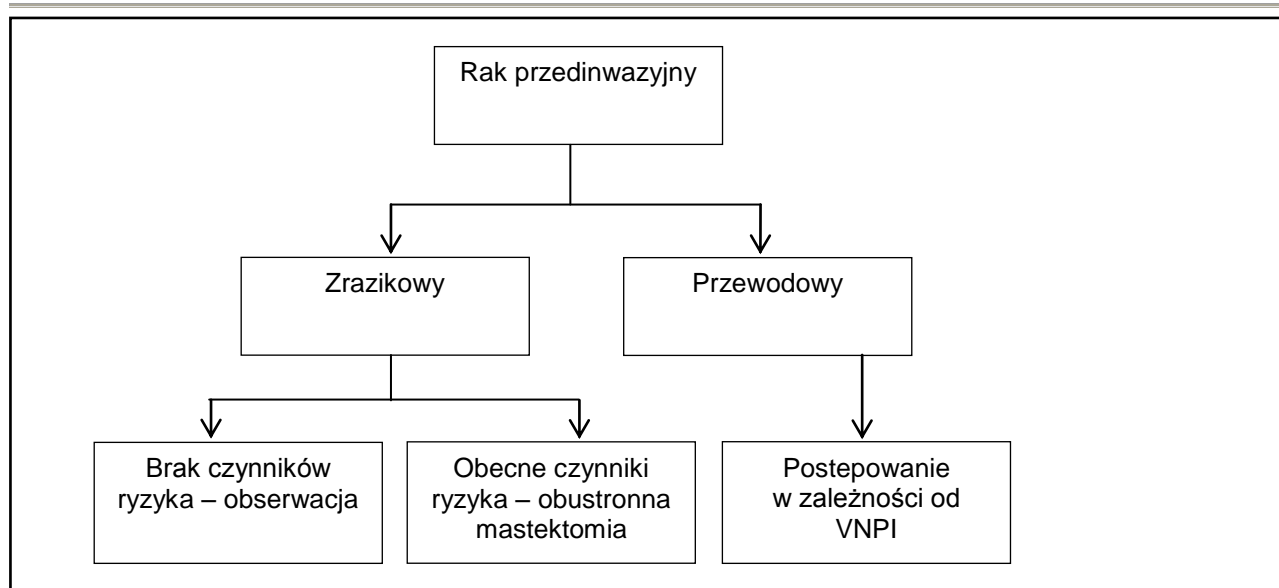
Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Specjalistów Raka Piersi (EUSOMA, ang. *European Society of Breast Cancer Specialists*) kompleksowa opieka nad chorymi na raka piersi powinna się odbywać w ramach specjalistycznych jednostek dedykowanych rozpoznawaniu i leczeniu raka piersi. Najlepszym rozwiązaniem są wielospecjalistyczne zespoły (tzw. *breast units*), w których leczy się rocznie przynajmniej 150 chorych na raka piersi.

Tabela 3. Zestawienie definicji najczęściej stosowanych rodzajów leczenia nowotworów

Rodzaj leczenia	Definicja
Leczenie systemowe	Leczenie ogólnoustrojowe, obejmujące cały organizm (najczęściej w postaci farmakologicznej)
Leczenie miejscowe	Leczenie obejmujące obszar zmiany nowotworowej (leczenie operacyjne lub radioterapia)
Leczenie skojarzone	Leczenie nowotworu, w którym wykorzystano więcej niż jedną metodę leczenia
Leczenie adjuwantowe (uzupełniające)	Leczenie skojarzone – leczenie miejscowe wraz z leczeniem systemowym mającym na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów (np. pooperacyjna chemioterapia lub hormonoterapia)
Leczenie neoadjuwantowe (indukcyjne)	Leczenie skojarzone – leczenie systemowe poprzedzające leczenie miejscowe (np. leczenie farmakologiczne przed zabiegiem chirurgicznym, mające na celu zwiększenie zakresu doszczętności leczenia miejscowego u chorych, gdzie zastosowanie pierwotnego leczenia miejscowego jest utrudnione)
Leczenie jednoczesne	Leczenie, w którym kilka różnych leków/terapii stosuje się jednocześnie
Leczenie sekwencyjne	Leczenie, w którym kilka różnych leków/terapii następuje po sobie w określonej kolejności
Radioterapia	Leczenie z wykorzystaniem promieniowania jonizującego (najczęściej do bezpośredniego niszczenia komórek nowotworowych)
Chemioterapia	Leczenie z wykorzystaniem leków cytotoksycznych, zmniejszających namnażanie się komórek
Hormonoterapia	Leczenie z wykorzystaniem hormonów (lub leczenie polegające na regulacji wydzielania określonych typów hormonów)
Leczenie biologiczne	Leczenie z wykorzystaniem związków biologicznych, wpływających na procesy sygnalizacji wewnątrzkomórkowej lub mechanizmy układu odpornościowego

Leczenie raków przedinwazyjnych (stopień 0)

Postępowanie terapeutyczne ma na celu uzyskanie miejscowego wyleczenia (DCIS) oraz zapobieganie wystąpieniu raka inwazyjnego (DCIS i LCIS). Sposób leczenia chorych na przedinwazyjnego raka piersi zależy od histologicznego typu raka. W przypadku wykrycia w trakcie procesu diagnostyczno-terapeutycznego inwazyjnego komponentu, postępowanie powinno być takie samo jak w inwazyjnym raku.



Schemat 1. Strategia leczenia przedinwazyjnych raków piersi (według PUO 2013)

#### Leczenie raków naciekających (stopień I, IIA i IIB)

Leczenie raka piersi w stadium miejscowym (stopień I) lub wczesnym stadium regionalnym (stopień IIA, IIB) polega na zastosowaniu metod chirurgicznych, radioterapii oraz pooperacyjnego uzupełniającego leczenia systemowego (hormonoterapii - HTH i chemioterapii - CTH).

W pooperacyjnej HTH stosuje się kilka leków, a ich wybór zależy przede wszystkim od stanu menopauzalnego chorej.

Tamoksyfen – do leczenia tamoksyfenem (dobowa dawka – 20 mg, czas leczenia – 5 lat) kwalifikują się wszystkie chore z ekspresją ER i/lub PgR, niezależnie od wieku i stanu menopauzalnego. Nie ma wskazań do stosowania tamoksyfenu u chorych bez ekspresji ER/PgR. Względnymi przeciwwskazaniami do stosowania tamoksyfenu są żylny zespół zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie i przerost błony śluzowej macicy. Zaleca się, aby chore przyjmujące tamoksyfen unikały stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów enzymu CYP2D6 (szczególnie stosowanych w leczeniu „uderzeń gorąca” antydepresyjnych leków z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, np. fluoksetyny, paroksetyny, citalopramu, fluwoksaminy i sertaliny).

Inhibitory aromatazy – leczenie niesteroidowymi inhibitorami aromatazy – anastrozolem (dobowa dawka 1 mg), letrozolem (dobowa dawka 2,5 mg) – lub steroidowym inhibitorem – eksemestanem (dobowa dawka 25 mg) może być stosowane wyłącznie u kobiet po menopauzie (chore do 60. r.ż., u których menopauza wystąpiła w ciągu ostatniego roku lub w związku z CTH – konieczność biochemicznej weryfikacji stanu hormonalnego). Zastosowanie inhibitorów aromatazy zamiast tamoksyfenu przez 5 lat oraz przez 2-3 lub po 5 latach stosowania tamoksyfenu wiąże się z mniejszym ryzykiem nawrotu, ale nie ma istotnego wpływu na czas całkowitego przeżycia. W przypadku stosowania leków z grupy inhibitorów aromatazy ryzyko osteoporozy i złamań kości jest wyższe niż w przypadku tamoksyfenu – przed rozpoczęciem podawania należy oceniać wyjściową gęstość kości, a w czasie leczenia wskazane jest uzupełnienie niedoborów wapnia i witaminy D<sub>3</sub> oraz regularne monitorowanie gęstości mineralnej kości. Wskazaniem do zastosowania inhibitorów aromatazy w uzupełniającej HTH są przeciwwskazania do leczenia tamoksyfenem lub wystąpienie działań niepożądanych w trakcie stosowania tego leku.

Do pooperacyjnej CTH (czas leczenia – 4-6 miesięcy, liczba cykli – 6) kwalifikują się prawie wszystkie chore na raka „potrójnie ujemnego” lub z nadekspresją/amplifikacją HER2 oraz część chorych z guzami wskazującymi ekspresję ER i PgR bez nadespresji/amplifikacji HER2. W praktyce klinicznej zwykle stosuje się wielolekowe schematy CTH oparte na antrycycylinach, a u chorych z wyższym ryzykiem nawrotu – schematy zawierające dodatkowo taksoidy. Obecnie rzadko stosuje się schematy bez antracyklin i taksoidów, takie jak CMF (wyjątek: przeciwwskazania do stosowania antracyklin i taksoidów). Schematy zawierające taksoidy zwykle są stosowane u chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych. Schematy zawierające taksoidy lub antracykliny (docetaksel + cyklofosfamid, docetaksel + karboplatyna + trastuzumab) mogą być stosowane jako alternatywa do leczenia antracyklinami, szczególnie w przypadku przeciwwskazań dla tej grupy leków.

Tabela 4. Schematy CTH stosowane w uzupełniającym leczeniu raka piersi (według PUO 2013)

<u>AC</u> DOX 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. Liczba cykli 4; rytm 21 dni	<u>AC → T</u> DOX 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. Liczba cykli 4; rytm 21 dni, a następnie DXL 75-100 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. x 4
<u>FAC</u> FU 500 mg/m <sup>2</sup> p.o. dzień 1. DOX 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. Liczba cykli 6; rytm 21 dni	<u>TAC</u> DXL 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. DOX 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. Liczba cykli 6; rytm 21 dni (we wszystkich cyklach wspomaganie GCSF)
<u>FEC</u> FU 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. EPI 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. Liczba cykli 6; rytm 21 dni	<u>TC</u> DXL 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. Liczba cykli 4; rytm 21 dni
<u>FEC</u> FU 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. EPI 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. Liczba cykli 6; rytm 21 dni	<u>FEC → T</u> FU 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. EPI 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. Liczba cykli 3; rytm co 21 dni, a następnie DXL 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. x 3, rytm co 21 dni
<u>A → CMF</u> DOX 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. x 4 co 21 dni, a następnie schemat CMF x 4	<u>CMF</u> CTX 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1.-14. MTX 40 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1.i 8. FU 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1.i 8. Liczba cykli 6; rytm 28 dni Schemat zalecany u chorych z względnie niskim ryzykiem nawrotu lub przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin i taksoidów
<u>AC → P</u> DOX 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. Liczba cykli 4; rytm 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m <sup>2</sup> co tydzień przez 12 tygodni	DXL 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. Karboplatyna AUC6 dzień 1. Schemat stosowany u chorych z nadekspresją HER2 i przeciwwskazaniami do antracyklin (możliwość stosowania równocześnie z trastuzumabem)
<u>AT</u> DOX 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. DXL 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. Liczba cykli 6; rytm 21 dni	
CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; GCSF – czynnik pobudzający kolonizację granulocytów; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel	

### Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień III)

W miejscowo zaawansowanym raku piersi zasady rozpoznania oraz oceny stopnia zaawansowania są podobne do stosowanych w I i II stopniu inwazyjnego raka, z wyjątkiem konieczności wykonania:

- w każdym przypadku scyntygrafii kości oraz badania obrazowego jamy brzusznej;
- biopsji gruczołowej lub otwartej w celu uzyskania pełnego rozpoznania histopatologicznego oraz oznaczenia ekspresji ER, PgR i HER2.

Wśród ogółu chorych w III stopniu zaawansowania wyróżnia się chore w stadium pierwotnie operacyjnym (T3NO-1MO) i pierwotnie nieoperacyjnym (T4NO-2MO, w tym raz zapalny lub każde TN2MO). U części chorych w stopniu T3NO-1MO można zastosować pierwotne leczenie chirurgiczne. U większości chorych w tej grupie, podobnie jak u chorych w pierwotnie nieoperacyjnym stopniu IIIA i IIIB, pierwszym etapem leczenia jest jednak indukcyjna CTH, która powinna trwać 3-6 miesięcy. U chorych po menopauzie z silną ekspresją ER i PgR zamiast CTH można zastosować indukcyjną HTH, która powinna trwać 6 miesięcy lub do czasu uzyskania maksymalnej odpowiedzi.

W indukcyjnej CTH stosuje się schematy używane w pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym, przy czym zaleca się schematy wielolekowe z udziałem antracyklin i taksoidów. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych sugerują, że dodanie taksoidów (głównie docetakselu) do schematów zawierających antracykliny pozwala uzyskać wyższy odsetek całkowitych odpowiedzi klinicznych i patologicznych, jednak nie ma



istotnego wpływu na wskaźniki przeżycia. Jeśli pod wpływem pierwszorazowej CTH nie uzyskano regresji nowotworu, można podjąć próbę zastosowania schematu II linii. Nie jest wskazane dzielenie CTH na okres przed i po zabiegu operacyjnym – w miarę możliwości pełny cykl CTH należy stosować bez niepotrzebnych przerw.

Wskazania do pooperacyjnego leczenia należy określić na podstawie oceny czynników wymienionych w odniesieniu do chorych w stopniu I i II (w tym zwłaszcza ekspresji ER/PgR i HER2) oraz dodatkowo oceny skuteczności systemowego leczenia wstępnego (odpowiedź kliniczna i patologiczna, odsetek komórek z cechami uszkodzenia polekowego lub martwicy). Łączna liczba cykli wstępnej i uzupełniającej CTH nie powinna przekraczać 6-8. Uzupełniającą CTH należy stosować u chorych, które otrzymały wstępne leczenie (np. 3-4 cykle). U chorych z potwierdzoną histologicznie odpowiedzią na indukcyjną CTH w leczeniu uzupełniającym można zastosować ten sam schemat.

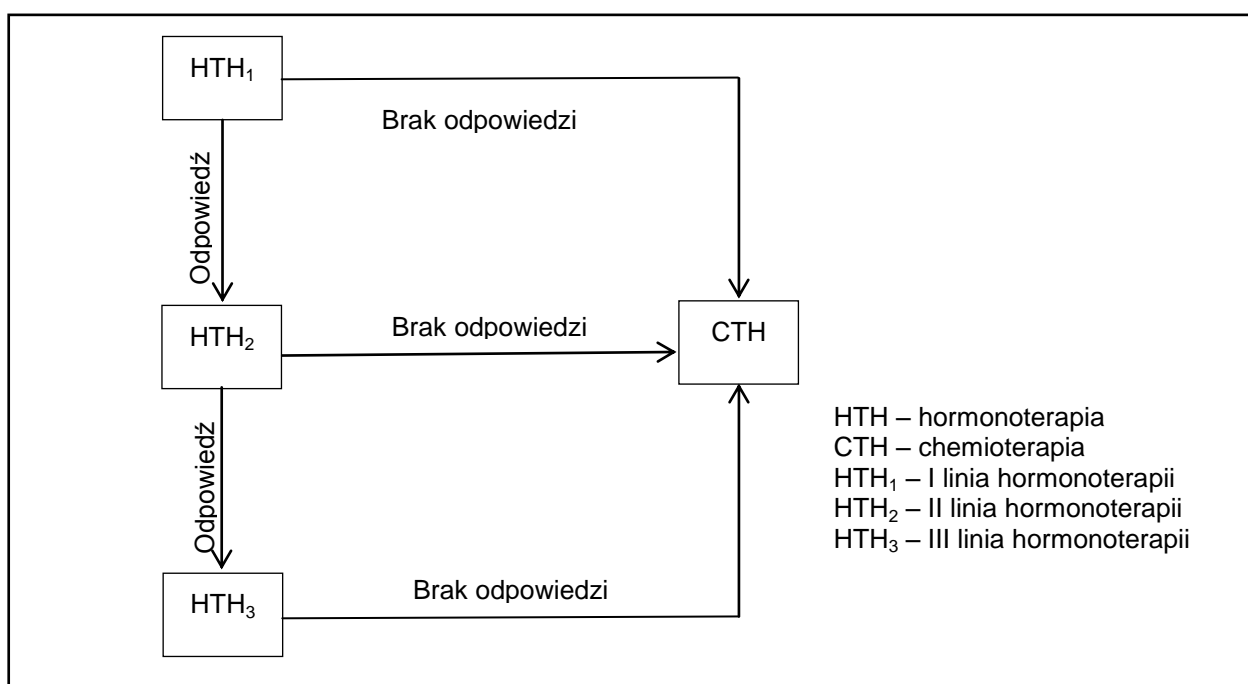
U chorych w stopniu III poddanych operacyjnemu leczeniu, ze względu na wysokie ryzyko miejscowo-regionalnego nawrotu, należy zawsze stosować uzupełniającą RTH (radioterapię) z objęciem ściany klatki piersiowej i okolicy nadobojczykowej. U chorych z ekspresją ER i PgR należy zastosować uzupełniającą HTH przez 5 lat, a u osób z nadekspresją lub amplifikacją HER2 wskazany jest trastuzumab przez 12 miesięcy według zasad dotyczących stopnia I i II.

#### Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)

Czynnikami, które decydują o wyborze leczenia chorych w stopniu IV są:

- liczba, objętość i umiejscowienie zmian nowotworowych,
- obecność i nasilenie objawów nowotworowych,
- ekspresja ER i PgR i stan HER2,
- czas wolny od nawrotu po pierwotnym leczeniu,
- dynamika rozwoju zmian nowotworowych,
- rodzaj pierwotnego leczenia raka piersi,
- wiek i stan menopauzalny,
- stan ogólnej sprawności,
- przebyte i współistniejące choroby oraz ich leczenie,
- preferencje pacjenta.

Leczenie systemowe wymaga stałego monitorowania niepożądanych działań, stanu ogólnej sprawności oraz oceny odpowiedzi. Obowiązuje wykonywanie badania morfologii krwi przed każdym cyklem CTH i badań biochemicznych krwi co 4-8 tygodni. Odpowiedź należy oceniać co 2-3 miesiące w trakcie HTH i co 2-3 cykle CTH. W przypadku HTH i leczenia trastuzumabem ogólną zasadą jest prowadzenie terapii do wystąpienia progresji lub toksyczności, a CTH – w zależności od zastosowanego leku lub schematu oraz tolerancji leczenia – do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub toksyczności.



**Schemat 2. Sekwencja leczenia zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi (według PUO 2013)**

Tabela 5. Leki hormonalne stosowane w zaawansowanym raku piersi (według PUO 2013)

Lek	Dawkowanie
Tamoksyfen	20 mg codziennie doustnie
Anastrozol	1 mg codziennie doustnie
Letrozol	2,5 mg codziennie doustnie
Eksemestan	25 mg codziennie doustnie
Goserelina	3,6 mg co 28 dni podskórnie
Leuprorelina	11,25 mg co 3 miesiące podskórnie lub domięśniowo
Fluwestrant	250 mg co 28 dni domięśniowo*
Octan megestrolu	160 mg codziennie doustnie
Octan medroksyprogesteronu	500-1000 mg codziennie doustnie

\*dawka 500 mg nie jest w Polsce refundowana

Tabela 6. Schematy CTH stosowane w zaawansowanym raku piersi (według PUO 2013)

<u>AC</u> DOX 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. Rytm 21 dni	<u>NA*</u> VRB 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1.i 8. DOX 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. lub 25-30 mg/m <sup>2</sup> Dzień 1.i 8. Rytm 21 dni
<u>EC</u> EPI 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. Rytm 21 dni	<u>NF*</u> VRB 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1.i 8. VRB 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1.i 6. FU 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1.i 8. lub FU 750 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1.-5. (ciągły wlew) Lub Kapecytabina 950 mg/m <sup>2</sup> p.o. 2 x dziennie Dzień 1.-14. Rytm 21 dni
<u>FAC</u> FU 500 mg/m <sup>2</sup> p.o. dzień 1. DOX 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. Rytm 21 dni	<u>DC*</u> DXL 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. Kapecytabina 950 mg/m <sup>2</sup> p.o. 2 x dziennie Dzień 1.-14. Rytm 21 dni
<u>FEC</u> FU 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. EPI 75-100 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. Rytm 21 dni	<u>PG*</u> PXL 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. GEM 1250 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1.i 8. Rytm 21 dni
<u>CMF</u> CTX 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1.-14. MTX 40 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1.i 8. FU 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1.i 8. Rytm 28 dni	<u>KG*</u> CBDCA AUC2 i.v. dzień 1.i 8. GEM 1000 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1.i 8. Rytm 21 dni
<u>AT</u> DOX 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. DXL 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. (wlew 1 godzinny) Rytm 21 dni	<u>PXL*</u> PXL 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. co 7 dni
<u>AP</u> DOX 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. PXL 220 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 2. (wlew 3 godzinny) Rytm 21 dni	<u>DXL*</u> DXL 60-100 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. Rytm 21 dni

<u>DOX</u> DOX 20 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 7 dni lub DOX 60-75 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. co 21 dni albo pegylowana DOX liposomalna 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. co 28 dni bądź niepegylowana DOX liposomalna 60-75 mg/m <sup>2</sup> i.v. co 21 dni	<u>Kapecytabina</u> * Kapecytabina 2500 mg/m <sup>2</sup> p.o. (2 dawki x 1250 mg/m <sup>2</sup> ) dzień 1.-14. Rytm 21 dni
	<u>VRB</u> * VRB 25-30 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1.i 8. lub VRB 60-80 mg/m <sup>2</sup> p.o. dzień 1.i 8. DOX 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1. lub 25-30 mg/m <sup>2</sup> Rytm 21 dni lub dawkowanie ciągłe 1 x w tygodniu
CTX – cyklofosamid; DOX – dokсорubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; GCSF – czynnik pobudzający kolonizację granulocytów; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; CBDCA – karboplatyna; GEM – gemcytabina; * schematy stosowane w II linii leczenia	

Źródło: Raport nr AOTM-DS-4351-8/2013, PUO 2013

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 7. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Herceptin (trastuzumab), 1 fiolka szklana, 600 mg/5 ml, roztwór do wstrzykiwań, podanie podskórne, EAN 5902768001037
<b>Substancja czynna</b>	trastuzumab
<b>Droga podania</b>	Podanie podskórne
<b>Mechanizm działania</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC03 Produkt Herceptin do podawania podskórnego zawiera rekombinowaną hialuronidazę ludzką (rHuPH20), enzym wykorzystywany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania podawanych jednocześnie leków w przypadku wstrzyknięć podskórnych. Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER2). Nadekspresja HER2 występuje w 20%-30% przypadków pierwotnych nowotworów piersi.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> <b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	EU/1/00/145/002 28.08.2000 r. dla podania doynego Sierpień 2013 r. dla podania podskórnego
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Przed rozpoczęciem leczenia obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2. Zalecaną stałą dawką leku Herceptin do podawania podskórnego jest 600 mg/5 ml niezależnie od masy ciała pacjenta. Nie ma konieczności podawania dawki nasycającej. Dawkę należy podawać podskórnie przez 2–5 minut co 3 tygodnie. Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami powinni otrzymywać lek Herceptin do progresji choroby. Pacjenci z wczesnym rakiem piersi powinni otrzymywać lek Herceptin przez 1 rok lub do momentu nawrotu choroby, w zależności, co wystąpi pierwsze. Nie zaleca się leczenia chorych na niezawaansowanego raka piersi dłużej niż 1 rok.

<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	-
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na trastuzumab, białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężka duszność spoczynkowa z powodu powikłań związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową lub wymagająca tlenoterapii.
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 9. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	██████████
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	██████████
<b>Poziom odpłatności</b>	██████████
<b>Grupa limitowa</b>	██████████
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	████



	<p>[Redacted text]</p>	
	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
--	------------------------	------------------------



### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia raka piersi HER2 dodatniego odnaleziono:

- 1 wytyczną polską – PUO 2013;
- 15 wytycznych opublikowanych przez zagraniczne organizacje: NCCN 2014, AHS 2013, KCE 2013, ESMO 2013, St Gallen 2013, SIGN 2013, ESMO 2012, SEOM 2010a, SEOM 2010b, AHS 2009, NICE 2009a, NICE 2009b, CECOG 2009, WHO 2006, SIGN 2005

W odnalezionych wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c. Według wnioskodawcy jest to spowodowane brakiem rejestracji podskórnej postaci leku w czasie opracowywania wytycznych (rejestracja postaci podskórnej: sierpień 2013 r.). W wytycznych uwzględniony jest jednakże trastuzumab w podaniu dożylnym.

Poniżej przedstawiono podsumowanie rekomendacji zagranicznych:

#### **Leczenie wczesnego i miejscowo zaawansowanego raka piersi HER2 dodatniego:**

##### Leczenie neoadjuwantowe:

- w większości wytycznych rekomendowano dodanie **trastuzumabu (i.v.)** do przedoperacyjnej chemioterapii u chorych na HER2 „dodatniego” raka piersi kwalifikujących się do przedoperacyjnego leczenia systemowego;
- w chemioterapii indukcyjnej rekomendowane są głównie schematy oparte na taksanach i antracyklinach (przy czym niektóre towarzystwa naukowe nie zalecają jednoczesnego stosowania trastuzumabu z antracyklinami);
- rekomendowane jest zastosowanie 6-8 cykli przedoperacyjnej chemioterapii.

##### Leczenie adjuwantowe:

- w przypadku hormonododatniego HER2 „dodatniego”:
  - chemioterapia (z taksanami (paklitaksel, docetaksel po leczeniu antracyklinami (schematy sekwencyjne chemioterapii) czy też w skojarzeniu z docetaksellem i karboplatiną, także z cyklofosfamidem) w skojarzeniu z trastuzumabem i.v. Następnie monoterapia trastuzumabem po zakończeniu chemioterapii. Czas trwania leczenia trastuzumabem 1 rok; a następnie hormonoterapia (tamoksyfen lub inhibitor aromatazy) po zakończeniu chemioterapii – do 5 lat po zabiegu;
- w przypadku guza hormonoujemnego HER2 „dodatniego”:
  - chemioterapia w połączeniu z **trastuzumabem i.v.**; monoterapia trastuzumabem po zakończeniu chemioterapii (czas trwania leczenia trastuzumabem 1 rok);
- w szczególnych sytuacjach: monoterapia **trastuzumabem i.v.** (jedynie, gdy przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii).

#### **Leczenie przerzutowego raka piersi HER2 dodatniego:**

- zaleca się stosowanie **trastuzumabu** w monoterapii bądź **trastuzumabu** oraz chemioterapii niezawierającej antracyklin;
- jeżeli razem z dodatnim stanem HER2 stwierdzono hormonowrażliwość guza, zalecane jest zróżnicowanie leczenia w zależności od tego, czy chora jest w wieku przed menopauzą czy po. Przed menopauzą rekomendowane są hormonoterapia lub selektywne modulatory receptora estrogenowego a także zahamowanie czynności jajników, a po menopauzie zaleca się stosowanie inhibitorów aromatazy lub selektywnych modulatorów receptora estrogenowego bądź zmniejszenie liczby receptorów estrogenowych;
- w wytycznych rekomendowane jest kilka schematów leczenia. m.in.:

Leczenie raka piersi

---

- w I linii leczenia nawrotowego lub uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego" preferowanym schematem leczenia jest politerapia: pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i.v. oraz docetakselem bądź też paklitakselem, lub;
- trastuzumab i.v. w skojarzeniu z paklitakselem i/lub karboplatyną oraz trastuzumab w skojarzeniu z paklitakselem, docetakselem, winorelbiną lub kapecytabiną, lub;
- terapia anty-HER2, która składać się może z trastuzumabu i.v. w monoterapii lub w skojarzeniu z: lapatynibem, chemioterapią bądź hormonoterapią.

Tabela 11. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenia raka piersi HER2 dodatniego

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne Polskiej Unii Onkologii</b>		
Polska	PUO 2013	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i v.</u></p> <p><b>Leczenie wczesnego i miejscowo zaawansowanego raka piersi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Operacyjne usunięcie guza, po czym zaleca się stosowanie radioterapii, a następnie w zależności od typu nowotworu: <ul style="list-style-type: none"> <li>– HER2 "dodatni", ER(+), średnica guza ≤1cm, N0: hormonoterapia z/lub bez chemioterapii- w zależności od czynników ryzyka i preferencji chorych)</li> <li>– HER2 "dodatni", ER(+) średnica guza &gt;1 cm lub N+: stosuje się chemioterapię, trastuzumab i hormonoterpię</li> <li>– HER2 "dodatni", ER(-), ≤1cm, N0: stosuje się chemioterapię, chyba, że są bardzo wczesne zmiany wtedy można rozważyć nie zastosowanie chemioterpii</li> <li>– HER2 "dodatni", ER(-), &gt;1 cm lub N+: chemioterapia i trastuzumab</li> </ul> </li> </ul> <p>Leczenie adjuwantowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku chemioterapii najczęściej stosuje się wielolekowe schematy chemioterapii oparte na antracyklinach. W przypadku chorych z wyższym ryzykiem nawrotu dodaje się taksoidy.</li> <li>• Zaleca się stosowanie trastuzumabu w 2 schematach dawkowania w terapii trwającej przez 1 rok: <ul style="list-style-type: none"> <li>– 3 tygodniowy (dawka nasycająca 8 mg/kg, a następnie dawki podtrzymujące 6 mg/kg)</li> <li>– 1 tygodniowy (dawka nasycająca 4 mg/kg, a następnie dawki podtrzymujące 2 mg/kg)</li> </ul> </li> <li>• W przypadku leczenia antracyklinami trastuzumab można stosować tylko po zakończeniu chemioterapii.</li> <li>• Stosuje się natomiast terapię skojarzoną w postaci połączenia trastuzumabu z taksanami, np. paklitaksel, docetaksel.</li> <li>• Przed rozpoczęciem leczenia trastuzumabem powinno się przeprowadzić dokładną diagnostykę funkcji serca (szczególnie ocena frakcji wyrzutowej serca, niewydolności serca, nadciśnienia)</li> </ul> <p>Leczenie neoadjuwantowe :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentki z dużymi guzami „operacyjnymi”: <ul style="list-style-type: none"> <li>– neoadjuwantowe (indukcyjne) leczenie systemowe stosowane jest w przypadkach dużych operacyjnych raków piersi, szczególnie jeżeli planowanym zabiegiem operacyjnym jest amputacja;</li> <li>– wykazano, że przedoperacyjna chemo- lub hormonoterapia zwiększa możliwość zastosowania leczenia oszczędzającego;</li> <li>– zasady wyboru pomiędzy chemo- a hormonoterapią u kobiet po menopauzie są analogiczne do stosowanych w leczeniu adjuwantowym, a przed menopauzą na ogół zaleca się chemioterapię;</li> <li>– chemioterapia: zwykle stosuje się 6-8 cykli chemioterapii w schematach takich samych jak w leczeniu uzupełniającym; nie jest wskazane dzielenie chemioterapii na okres przed i po operacji (w przypadku wyboru leczenia neoadjuwantowego całe leczenie prowadzone jest w okresie przedoperacyjnym i – niezależnie od stopnia uzyskanej odpowiedzi – jeśli chora ukończyła leczenie indukcyjne nie ma wskazań do stosowania chemioterapii pooperacyjnej);</li> <li>– u chorych na raka HER2 „dodatniego” zalecane jest kojerzenie przedoperacyjnej chemioterapii z trastuzumabem (co w Polsce jest obecnie utrudnione z uwagi na brak refundacji trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym);</li> <li>– hormonoterapia: jest stosowana u pacjentek po menopauzie, z silnie dodatnimi receptorami hormonalnymi i niskim stopniem proliferacji nowotworu; zwykle indukcyjną hormonoterapię stosuje się do uzyskania maksymalnej odpowiedzi oraz kontynuuje w okresie pooperacyjnym, a przy braku odpowiedzi wskazane jest zastosowanie chemioterapii;</li> </ul> </li> <li>• Chore na raka w stadium miejscowego zaawansowania (chore pierwotnie operacyjne: T3N0-1M0, pierwotnie nieoperacyjne: T4N0-1M0, w tym rak zapalny lub każde TN2M0): <ul style="list-style-type: none"> <li>– chemioterapia: jest stosowana jako pierwszy etap leczenia u większości chorych na raka miejscowo zaawansowanego, pierwotnie operacyjnego (T3N0-1M0) i pierwotnie nieoperacyjnego w stopniu IIIA i IIIB, przez 4-6 mies.; zastosowanie mają schematy stosowane w chemioterapii pooperacyjnej, przy czym zaleca się stosowanie schematów wielolekowych z udziałem antracyklin i taksoidów, a za nieuzasadnione uważa się obecnie stosowanie pochodnych platyny; pełny cykl chemioterapii podawany jest przed leczeniem operacyjnym (bez dzielenia);</li> </ul> </li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- strategia leczenia chorych na raka HER2 „dodatniego” obejmuje skojarzenie chemioterapii z trastuzumabem, co zwiększa odsetek odpowiedzi i wydłuża czas bez nawrotu choroby – obecnie jednak takie leczenie nie jest w Polsce refundowane;</li> <li>- hormonoterapia: stanowi opcję do wyboru u chorych po menopauzie, z silną ekspresją ER i PgR, zamiast chemioterapii; leczenie powinno trwać 6 mies. lub być prowadzone do czasu uzyskania maksymalnej odpowiedzi; w przypadku braku odpowiedzi wskazane jest zastosowanie uzupełniającej chemioterapii; u chorych na raka HER2 „dodatniego” wskazane jest dodanie trastuzumabu przez 12 miesięcy.</li> </ul> <p><b>Uogólniony rak piersi (stopień IV) HER2 ”dodatni”</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chore na raka ER+ bez masywnego/objawowego zajęcia narządów miękkich – hormonoterapia ± trastuzumab lub lapatynib</li> <li>• chore na raka ER+ z masywnym/objawowym zajęciem narządów miękkich – chemioterapia + trastuzumab/lapatynib***</li> <li>• chore na raka ER- bez masywnego/objawowego zajęcia narządów miękkich – chemioterapia + trastuzumab/lapatynib*** lub trastuzumab w monoterapii</li> <li>• chore na raka ER- z masywnym/objawowym zajęciem narządów miękkich – chemioterapia + trastuzumab/lapatynib</li> </ul> <p>Chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trastuzumab</li> <li>• trastuzumab + chemioterapia (paklitaksel, docetaksel, winorebina, cisplatyna, karboplatyna, kapecytabina)</li> <li>• trastuzumab + hormonoterapia</li> <li>• trastuzumab + antracykliny niewskazany u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz ciężką dusznością spoczynkową związaną z zaawansowanym nowotworem</li> <li>• chore leczone wcześniej antracyklinami, taksanami i trastuzumabem, u których doszło do progresji choroby (również chore otrzymujące trastuzumab w ramach leczenia uzupełniającego) – lapatynib + kapecytabina</li> <li>• lapatynib + inhibitory aromatazy może być stosowany w I linii</li> <li>• lapatynib niewskazany u chorych z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory, z zaburzeniami wchłaniania oraz przyjmującymi leki wywołującymi ujemną interakcję z lapatynibem</li> </ul> <p>***skojarzenie lapatynibu z chemioterapią dotyczy chorych, które wcześniej otrzymały trastuzumab w leczeniu uzupełniającym</p>
<b>Wytyczne zagraniczne dotyczące leczenia chorych we wczesnym/miejscowo zaawansowanym stadium raka piersi – leczenie adjuwantowe</b>		
USA	NCCN 2014	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak piersi hormonododatni z nadekspresją HER2: <ul style="list-style-type: none"> <li>- średnica guza ≤0,5 cm lub obecność mikroognisk chorobowych: leczenie hormonalne do rozważenia (leczenie tamoksyfenem i/lub inhibitorami aromatazy) (pN0), oraz do rozważenia dołączenie do terapii hormonalnej adjuwantowej chemioterapii razem z trastuzumabem;</li> <li>- średnica guza 0,6-1,0 cm: adjuwantowa terapia hormonalna plus do rozważenia dołączenie chemioterapii razem z trastuzumabem;</li> <li>- średnica guza &gt;1cm: adjuwantowa terapia hormonalna plus chemioterapia razem z trastuzumabem.</li> </ul> </li> <li>• Rak piersi hormonoujemny HER2 „dodatni”: <ul style="list-style-type: none"> <li>- średnica guza ≤0,5 cm lub obecność mikroognisk chorobowych: bez leczenia adjuwantowego (pN0), do rozważenia adjuwantowa chemioterapia razem z trastuzumabem (pN1);</li> <li>- średnica guza 0,6-1,0 cm: do rozważenia chemioterapia razem z trastuzumabem;</li> <li>- średnica guza &gt;1 cm: adjuwantowa chemioterapia łącznie z trastuzumabem.</li> </ul> </li> <li>• Adjuwantowa terapia zalecana w powyższych schematach leczenia w połączeniu z trastuzumabem to m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leczenie antracyklinami (głównie doksorubicyną i cyklofosfamidem), po których podaje się taksany (paklitaksel) razem z trastuzumabem - w różnych schematach leczenia;</li> <li>- TCH – docetaksel razem z karboplatyną i trastuzumabem;</li> <li>- Docetaksel + trastuzumab, po którym podaje się FEC (fluorouracyl/epirubicynę/cyklofosfamid);</li> <li>- Doksorubicyna + cyklofosfamid, po których podaje się docetaksel i trastuzumab</li> </ul> </li> <li>• Trastuzumab może być też podawany w początkowym schemacie leczenia razem z paklitakselem jako część adjuwantowej chemioterapii, po której zastosowano leczenie</li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>samym paklitakselem;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Może być też podawany po zakończeniu chemioterapii.</li> <li>• Czas leczenia trastuzumabem: przez jeden rok, wyjątek: przez 9 tygodni, kiedy stosowany jest w terapii złożonej razem z docetakselem, po których następnie stosowano CEF(cyklofosfamid/epirubicyna/fluorouracyl). W czasie leczenia zaleca się monitorowanie funkcji serca. Jest on podawany w schemacie tygodniowym lub 3-tygodniowym.</li> </ul>
Kanada	AHS 2013	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</u></p> <p>W zależności od średnicy guza typu HER2 bez przerzutów do węzłów oraz jego hormonowrażliwości stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnica guza <math>\leq 0,5</math> cm, ER(-): nie stosuje się adjuwantowego leczenia trastuzumabem w połączeniu z chemioterapią;</li> <li>• Średnica guza <math>\leq 0,5</math> cm, ER(+): należy rozważyć adjuwantową hormonoterapię;</li> <li>• Średnica guza <math>&gt; 0,5 - 1</math> cm, ER(-): należy rozważyć zastosowanie adjuwantowego leczenia trastuzumabem w połączeniu z chemioterapią;</li> <li>• Średnica guza <math>&gt; 0,5 - 1</math> cm, ER(+): należy rozważyć adjuwantową hormonoterapię z/bez adjuwantowej chemioterapii w połączeniu z leczeniem trastuzumabem;</li> <li>• Średnica guza <math>&gt; 1</math> cm, ER(-): należy rozważyć adjuwantową chemioterapię w połączeniu z leczeniem trastuzumabem</li> <li>• Średnica guza <math>&gt; 1</math> cm, ER(+): należy rozważyć adjuwantową chemioterapię w połączeniu z leczeniem trastuzumabem i adjuwantową hormonoterapią.</li> </ul> <p>W powyższych punktach jako adjuwantową chemioterapię stosuje się następujące schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapię nie zawierającą antracyklin: docetaksel + karboplatyna + trastuzumab w 6 cyklach leczenia lub też docetaksel +cyklofosfamid + trastuzumab w 4 cyklach leczenia. Schematy niezawierające antracyklin zalecane są w przypadku ryzyka wystąpienia chorób serca;</li> <li>• Chemioterapię opartą na antracyklinach: 4 cykle terapii doksorubicyna + cyklofosfamid, po których następuje terapia trastuzumabem, lub też 6 cykli FEC (fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid) po których następuje terapia trastuzumabem lub FEC w połączeniu z docetaksel i trastuzumabem (FEC-DH)</li> </ul> <p>Trastuzumab stosuje się przez okres 1 roku, czyli 17 cykli</p>
Belgia	KCE 2013	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chore z DCIS duży guz i/lub wyczuwalny palpacyjnie i/lub o bardziej zaawansowanym stopniu, u których planowany jest potencjalny zabieg oszczędzający pierś, powinny mieć możliwość wyboru, czy chcą mieć przeprowadzony zabieg oszczędzający czy mastektomię. W przypadku wieloogniskowych zmian w piersi nie zaleca się zabiegu oszczędzającego z zastosowaniem odpowiedniego marginesu wycięcia guza;</li> <li>• W przypadku zastosowania zabiegu oszczędzającego zaleca się zastosowanie minimum 2 mm marginesu wycięcia;</li> <li>• Usunięcie węzłów pachowych nie jest rekomendowane w przypadku DCIS.</li> <li>• Radioterapia powinna być stosowana po operacji oszczędzającej chorych z DCIS, chyba że ryzyko nawrotów jest ocenione jako bardzo niskie przez interdyscyplinarny zespół specjalistów.</li> <li>• Terapia hormonalna jest zalecana u chorych z guzem DCIS hormonowrażliwym (ER+).</li> <li>• Leczenie wczesnego inwazyjnego raka piersi: <ul style="list-style-type: none"> <li>– w przypadku jednoogniskowego nowotworu piersi, gdy guz nie kwalifikuje się do operacji oszczędzającej, ze względu na swoją wielkość, można rozważyć neoadjuwantową terapię systemową;</li> <li>– operacja oszczędzająca w połączeniu z radioterapią daje takie same rokowania co zmodyfikowana mastektomia u kobiet z I lub II stadium raka piersi.</li> </ul> </li> <li>• Leczenie adjuwantowe systemowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>– chemioterapia powinna być zastosowana przed radioterapią, jeżeli obie są wskazane;</li> <li>– zaleca się rozpocząć uzupełniającą chemioterapię lub radioterapię w ciągu 8 tygodni od zakończenia zabiegu.</li> </ul> </li> <li>• Radioterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>– jest wskazana po operacji oszczędzającej;</li> <li>– radioterapia klatki piersiowej po mastektomii jest zalecana tylko w przypadku wysokiego ryzyka wznowy miejscowej (zajęte 4 lub więcej węzłów pachowych, zajęte wycięte marginesy patologiczne);</li> <li>– radioterapia powinna być zalecana chorym po mastektomii, u których stwierdzono 1-3 zajętych węzłów chłonnych.</li> <li>– u wszystkich chorych zastosowanie radioterapii węzłów chłonnych pachowych powinno być omówione przez interdyscyplinarny zespół specjalistów</li> </ul> </li> <li>• Wybór metody adjuwantowego leczenia systemowego inwazyjnego raka piersi powinien być uzależniony od: hormonowrażliwości guza, ryzyka nawrotu, wieku, przebiecia menopauzy przez chorą, chorób współistniejących.</li> <li>• Terapia oparta na antracyklinach z taksanami lub bez nich jest zalecana chorym na raka piersi w stadium od I do III.</li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie oparte na antracyklinach i taksanach jest zalecane u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych.</li> <li>• W przypadku chorych na HER2 "dodatniego" raka piersi, otrzymujących trastuzumab, zaleca się leczenie sekwencyjne z antracyklinami i taksanami (zmniejszenie kardiotoksyczności).</li> <li>• Hormonoterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>– u chorych przed menopauzą ER(+)/PR(+) zaleca się zastosowanie adjuwantowej terapii tamoksyfenem przez 5 lat w monoterapii lub politerapii z analogami LHRH. W przypadku, gdy istnieją przeciwwskazania do przyjmowania tamoksyfenu (u kobiet w stadium I, II) zaleca się stosowanie jedynie analogów LHRH;</li> <li>– chore po menopauzie ER(+)/PR(+), powinny otrzymywać adjuwantowe leczenie hormonalne (tamoksyfen – przez 5 lat, anastrozol lub letrozol – przez 5 lat lub tamoksyfen – przez 2-3 lata, a następnie inhibitory aromatazy – przez kolejne lata, tak aby hormonoterapia trwała łącznie 5 lat; lub inhibitory aromatazy – przez 2 lata, a następnie tamoksyfen – przez w sumie 5 lat hormonoterapii);</li> <li>– u kobiet po menopauzie, u których istnieje duże ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych lub węzły chłonne są zajęte przez komórki nowotworowe, po ukończeniu 5-letniego leczenia tamoksyfenem powinno się rozważyć rozszerzone leczenie inhibitorem aromatazy (do 5 lat).</li> </ul> </li> <li>• Roczne leczenie trastuzumabem jest wskazane u kobiet chorych na raka piersi HER2 "dodatnim", z wykrytymi przerzutami do węzłów chłonnych lub z ryzykiem pojawienia się przerzutów do węzłów chłonnych (wielkość guza &gt;1cm), które przeszły chemioterapię. Muszą one mieć co najmniej 55% frakcję wyrzutową lewej komory oraz nie wykazywać istotnych sercowo-naczyniowych czynników ryzyka;</li> <li>• W czasie leczenia trastuzumabem oraz w czasie okresu obserwacji po leczeniu czynność serca powinna być monitorowana co 3 miesiące.</li> <li>• U chorych z wczesnym, nieprzerzutowym rakiem piersi nie zaleca się stosowania bisfosfonianów jako leczenia adjuwantowego</li> </ul>
Europa	ESMO 2013	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</u></p> <p><u>Systemowe leczenie adjuwantowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie raka piersi typu luminalnego B HER2 "dodatni" składa się z: chemioterapii, hormonoterapii oraz trastuzumabu.</li> <li>• W przypadkach przeciwwskazań lub braku zgody chorego do stosowania chemioterapii można zastosować hormonoterapię i trastuzumab.</li> <li>• Leczenie raka piersi HER2 "dodatniego" nie luminalnego (z wyjątkiem guzów takich jak T1aN0) składa się z chemioterapii + trastuzumab.</li> <li>• Rutynowo trastuzumab można podawać w skojarzeniu z chemioterapią bez antracyklin oraz z hormonoterapią.</li> </ul> <p><u>Chemioterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Najczęściej stosowane schematy zawierają antracykliny i/lub taksany; u niektórych chorych można zastosować CMF (cyklofosfamid / metotreksat / fluorouracyl); 4 cykle AC (doksorubicyna, cyklofosfamid) równe jest sześciu cyklom CMF, natomiast 6 cykli trzema antracyklinami jest uznane za lepszy schemat.</li> <li>• Podawana jest zwykle w 4-8 cyklach (przez 12-24 tygodni); rekomenduje się sekwencyjne zamiast skojarzonego podawania antracyklin oraz taksanów.</li> <li>• Terapia skierowana na guzy wykazujące nadekspresję białka HER2: stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią obniża o połowę możliwość nawrotu choroby w porównaniu ze stosowaniem chemioterapii w monoterapii.</li> <li>• Z powodu kardiotoksyczności trastuzumab nie powinien być stosowany z antracyklinami.</li> <li>• Trastuzumab w skojarzeniu z taksanami jest bezpieczny oraz bardziej efektywny niż przy leczeniu sekwencyjnym.</li> <li>• Trastuzumab można stosować w z radioterapią oraz hormonoterapią.</li> </ul> <p><u>Hormonoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonoterapia zalecana jest u wszystkich chorych na hormonozależnego raka piersi ER(+), niezależnie od chemioterapii i/lub terapii celowanej.</li> <li>• Leczenie chorych przed menopauzą: tamoksyfen 20 mg/dzień przez 5-10 lat.; u kobiet, które w ciągu pierwszych 5 lat przejdą menopauzę zaleca się letrozole lub inhibitory aromatazy.</li> <li>• Leczenie chorych po menopauzie: inhibitory aromatazy (steroidowe oraz niesteroidowe) lub tamoksyfen. Inhibitory aromatazy mogą zostać zastosowane: od razu (niesteroidowe oraz eksemestan), po 2-3 latach stosowania tamoksyfenu (niesteroidowe oraz eksemestan) lub jako leczenie dodatkowe po 5 latach stosowania tamoksyfenu (letrozol oraz anastrozol).</li> </ul>
Międzynarodowe	St. Gallen 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adjuwantowa chemioterapia oparta na antracyklinach i taksanach;</li> <li>• Roczne leczenie trastuzumabem z równoczesnym rozpoczęciem stosowania chemioterapii (preferowane stosowanie łącznie z taksanami, nie antracyklinami);</li> <li>• Monoterapia trastuzumabem (z hormonoterapią jeśli jest wskazana) powinna być stosowana w przypadku występowania przeciwwskazań do chemioterapii;</li> <li>• W przypadku podtypu luminalnego B HER2 "dodatniego" stosuje się terapię złożoną, składającą się z chemioterapii, trastuzumabu oraz hormonoterapii;</li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia neoadjuwantowa powinna obejmować chemioterapię z trastuzumabem (bez innych leków anty-HER2);</li> <li>• Czas trwania terapii trastuzumabem powinien wynosić 1 rok.</li> </ul>
Hiszpania	SEOM 2010a	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</u></p> <p><u>Systemowe leczenie adjuwantowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoksyfen (adjuwantowa terapia hormonalna) stosowana jest u kobiet przed menopauzą z hormonozależnym rakiem piersi;</li> <li>• Należy rozważyć stosowanie inh bitorów aromatazy w przypadku chorych na raka piersi ER(+) po menopauzie (w formie terapii początkowej lub po leczeniu tamoksyfenem przez 2-5 lat) – brak wytycznych dot. sposobu wyboru konkretnego inhibitora aromatazy oraz czasu jego stosowania;</li> <li>• Leczenie chorych bez zajętych węzłów chłonnych – rekomendowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Rak hormonozależny HER2 "dodatni": hormonoterapia lub schemat: chemioterapia (antracykliny i/lub taksany) + hormonoterapia + trastuzumab;</li> <li>– Rak hormonozależny HER2 "ujemny": hormonoterapia lub schemat: chemioterapia (antracykliny i/lub taksany) + hormonoterapia;</li> <li>– Rak hormononiezależny HER2 "dodatni": chemioterapia (antracykliny i/lub taksany) + trastuzumab;</li> <li>– Rak hormononiezależny HER2 "ujemny": chemioterapia (antracykliny i/lub taksany);</li> </ul> </li> <li>• Leczenie chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi – rekomendowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Rak hormonozależny HER2 "dodatni": chemioterapia (antracykliny i/lub taksany) + hormonoterapia + trastuzumab;</li> <li>– Rak hormonozależny HER2 "ujemny": hormonoterapia (jeśli istnieją przeciwwskazania do chemioterapii) lub chemioterapia + hormonoterapia;</li> <li>– Rak hormononiezależny HER2 "dodatni": chemioterapia (antracykliny i/lub taksany) + trastuzumab</li> <li>– Rak hormononiezależny HER2 "ujemny": chemioterapia (antracykliny i/lub taksany)</li> </ul> </li> <li>• Przykładowe schematy stosowane w chemioterapii adjuwantowej (podobne schematy stosowane w chemioterapii neoadjuwantowej): <ul style="list-style-type: none"> <li>– fluorouracyl + doksorubicyna/epirubicyna + cyklofosfamid;</li> <li>– docetaksel + doksorubicyna + cyklofosfamid;</li> <li>– fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid przez 4 cykle, następnie 8-tygodniowy cykl paklitakselu;</li> <li>– doksorubicyna lub epirubicyna, następnie cyklofosfamid + metotreksat + fluorouracyl;</li> <li>– cyklofosfamid + doksorubicyna, następnie paklitaksel lub docetaksel;</li> <li>– doksorubicyna, paklitaksel, cyklofosfamid (każdy w monoterapii przez 4 cykle, podawany co 2 tyg. + filgrastym;</li> <li>– docetaksel + cyklofosfamid.</li> </ul> </li> </ul> <p>Podsumowanie leczenia adjuwantowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Rozważenie zastosowania chemioterapii u chorych z guzem &gt;1 cm lub zajęciem węzłów chłonnych;</li> <li>– Hormonoterapia – rak ER(+) i/lub PR(+);</li> <li>– Trastuzumab – rak HER2 "dodatni" przez 1 rok.</li> </ul> <p>Następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– • Radioterapia w przypadku BCT;</li> <li>– • Rozważenie zastosowania radioterapii ściany klatki piersiowej u chorych po mastektomii, na podstawie oceny ryzyka.</li> </ul> <p>Podsumowanie leczenia systemowego (wykrywalne w badaniu palpacyjnym guzy <math>\geq 2</math> cm):</p> <p>Leczenie systemowe w zależności od fenotypu raka: chemioterapia (antracyklina + taksan) +/- trastuzumab przez 6-8 cykli;</p> <p>Następnie: operacja (BCT lub mastektomia).</p> <p>Następnie: Leczenie adjuwantowe: hormonoterapia – rak ER(+) i/lub PR(+); trastuzumab – rak HER2 "dodatni" przez 1 rok; radioterapia.</p>



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
UK	NICE 2009	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie adjuwantowe trastuzumabem jest standardem postępowania, w sytuacjach, gdy jest to możliwe, po operacyjnym usunięciu guza oraz chemioterapii i radioterapii. Terapia trastuzumabem powinna składać się z 3-tygodniowych cykli przez jeden rok, lub do nawrotu choroby;</li> <li>• Trastuzumab stosuje się po operacyjnym usunięciu guza i chemioterapii, może on być stosowany razem z chemioterapią opartą na taksanach, jednak jeżeli stosuje się leczenie antracyklinami to trastuzumab można podać dopiero po zakończeniu cyklu chemioterapii;</li> <li>• Trastuzumab nie może być stosowany w terapii adjuwantowej w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) <math>\leq</math> 55%;</li> <li>– Zastoinowej niewydolności serca;</li> <li>– Wysokiego ryzyka niekontrolowanej arytmii;</li> <li>– Duszniczy bolesnej wymagającej leczenia farmakologicznego;</li> <li>– Klinicznie istotnej wady zastawkowej;</li> <li>– Potwierdzenia przebytego zawału na EKG;</li> <li>– Słabo kontrolowanego nadciśnienia.</li> </ul> </li> </ul>
Międzynarodowe	WHO 2006	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Operacyjne usunięcie guza. Typ operacji jest uzależniony od rodzaju guza- jego histopatologii, obecności receptorów, wielkości guza.</li> <li>• Adjuwantowe leczenie systemowe- dopasowywane jest w zależności od obecności przerzutów w węzłach chłonnych, wieku chorej (menopauza) oraz hormonowrażliwości guza. Najczęściej stosuje się tu tamoksyfen w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią (wśród chorych po okresie menopauzy odpowiadających na hormonoterapię); chemioterapię w połączeniu z tamoksyfenem lub ablacją jajników w połączeniu z tamoksyfenem (wśród chorych w okresie przed menopauzą odpowiadających na hormonoterapię); chemioterapią (wśród chorych odpornych na hormonoterapię);</li> <li>• Rekomendowanymi schematami chemioterapii jest: <ul style="list-style-type: none"> <li>– 6 cykli FAC (fluorouracyl+adriamycyna+cyklofosfamid)</li> <li>– 6 cykli FEC (fluorouracyl+epirubicyna+cyklofosfamid)</li> <li>– 6 cykli TAC (docetaksel/paklitaksel + adriamycyna + cyklofosfamid)</li> <li>– 4 cykle antracyklin a następnie paklitaksel (dla chorych z więcej niż 4 węzłami zajęтыми przez komórki nowotworowe ER(+))</li> </ul> </li> <li>• Rekomenduje się również stosowanie radioterapii, jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Przeprowadzono operację oszczędzającą;</li> <li>– Wykryto komórki nowotworowe w więcej niż 4 węzłach;</li> <li>– Średnica guza <math>\geq</math> 5 cm.</li> </ul> </li> </ul>
Szkocja	SIGN 2005	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W pierwszej kolejności, każdy chory we wczesnym stadium raka piersi powinien mieć przeprowadzoną operację oszczędzającą, bądź zmodyfikowaną radyklaną mastektomię;</li> <li>• Wśród chorych z guzem ER pozytywnym, którzy otrzymują chemioterapię należy rozważyć zastosowanie dodatkowej hormonoterapii;</li> <li>• Adjuwantowa terapia antracyklinami po operacyjnym usunięciu guza; epirubicyna powinna być brana pod uwagę w pierwszej kolejności, ponieważ powoduje mniej zdarzeń kardiologicznych;</li> <li>• Trastuzumab zaleca się stosować tylko u chorych z nadekspresją HER2</li> <li>• Kobiety o nieznannej hormonowrażliwości guza powinny być leczone terapią hormonalną;</li> <li>• Wśród kobiet w okresie postmenopauzalnym terapią wyboru powinien być tamoksyfen, w innym wypadku należy podać inhibitory aromatazy.</li> </ul>



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne zagraniczne dotyczące leczenia chorych we wczesnym/miejscowo zaawansowanym stadium raka piersi – leczenie neoadjuwantowe</b>		
Europa	ESMO 2013	<p>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych na raka miejscowo zaawansowanego lub dużego raka „operacyjnego” przedoperacyjne leczenie systemowe, może umożliwić leczenie operacyjne lub zmniejszyć rozległość operacji.</li> <li>• W przypadkach raka operacyjnego moment rozpoczęcia leczenia systemowego (przed versus po leczeniu operacyjnym) nie ma wpływu na długoterminowe przeżycie.</li> <li>• Wszystkie metody leczenia adjuwantowego (chemioterapia, terapia celowana oraz terapia estrogenowa), mogą również być stosowane w leczeniu przedoperacyjnym.</li> <li>• Zaleca się ukończenie przedoperacyjnej chemioterapii bez dzielenia jej na przed oraz pooperacyjną, niezależnie od wiekości odpowiedzi na leczenie. Zwiększy to możliwość osiągnięcia pCR, stanowiącej udokumentowany czynnik rokowniczy.</li> <li>• U chorych na raka HER2 „dodatniego” w leczeniu neoadjuwantowym należy zastosować trastuzumab. W ramach schematu chemioterapii trastuzumab powinien być podawany razem z taksoidem.</li> <li>• W leczeniu neoadjuwantowym mogą być stosowane te same schematy chemioterapii, co w adjuwantowym, niemniej nie istnieją walidowane markery predykcyjne, umożliwiające indywidualne dopasowanie chemioterapii. Z tego względu rekomenduje się sekwencyjne stosowanie schematów opartych na antracyklinach i taksoidach.</li> </ul>
Międzynarodowe	St. Gallen 2013	<p>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie neoadjuwantowe chorych na raka HER2 „dodatniego” powinno obejmować terapię anti-HER2; większość ekspertów w panelu opowiedziała się za rekomendacją stosowania chemioterapii z trastuzumabem (bez dodatkowego zastosowania innego leku anti-HER2)</li> <li>• Hormonoterapia w formie terapii neoadjuwantowej jest zalecana dla pacjentek po menopauzie z rozpoznaniem raka luminalnego B (rak HER2 „dodatni”) oraz niską aktywnością proliferacyjną. (Opinia panelu ekspertów)</li> </ul>
Szkocja	SIGN 2013	<p>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</p> <p>Zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej należy rozważyć w przypadku wszystkich chorych na raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieoperacyjnym (miejscowo zaawansowanym lub zapalnym) ale ograniczonym do piersi / lokoregionalnych węzłów chłonnych</li> <li>• u których mastektomia jest jedyną opcją leczenia chirurgicznego a leczenie neoadjuwantowe mogłoby umożliwić przeprowadzenie operacji oszczędzającej pierś</li> </ul> <p>W wszystkich pacjentkach leczonych neoadjuwantowo należy rozważyć zastosowanie kombinacji chemioterapii opartych o taksany i antracykliny.</p> <p>Chore na HER2 „dodatniego” rakiem piersi, otrzymujące chemioterapię neoadjuwantową, powinny otrzymywać trastuzumab jako leczenie adjuwantowe albo w połączeniu z chemioterapią neoadjuwantową nie opartą o antracykliny.</p> <p>U pacjentek leczonych antracyklinami i / lub trastuzumabem należy monitorować czynność serca.</p> <p>Trastuzumab należy stosować ostrożnie u pacjentek z istotnymi klinicznie, współistniejącymi chorobami serca, po rozważeniu stosunku możliwych korzyści do ryzyka.</p> <p>U kobiet po menopauzie, chorych na raka ER-pozytywnego, leczonych neoadjuwantową hormonoterapią, zalecane jest stosowanie inhibitora aromatazy.</p>
USA	NCCN 2014	<p>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</p> <p>U pacjentek z dużymi guzami operacyjnymi, stadium zaawansowania klinicznego IIA i IIB oraz T3N1M0:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zalecane jest rozważenie przeprowadzenia chemioterapii przedoperacyjnej, o ile pacjentka chce poddać się operacji oszczędzającej pierś i spełnia wszystkie inne kryteria kwalifikacji do operacji oszczędzającej (poza rozmiarem guza);</li> <li>• schematy chemioterapii stosowane w leczeniu uzupełniającym mogą być rozważane również w leczeniu przedoperacyjnym;</li> <li>• wyniki badań potwierdziły, że u chorych na raka HER2 „dodatniego” istotne jest dodanie trastuzumabu do chemioterapii neoadjuwantowej;</li> </ul> <p>Chore na operacyjnego raka piersi w stadium miejscowego zaawansowania (stadium zaawansowania klinicznego IIIA : T3N1M0), jeśli nie otrzymały chemioterapii neoadjuwantowej, powinny być leczone adjuwantowo, podobnie jak chore na raka w stadium II.</p> <p>Pacjentki z nieoperacyjnym rakiem w stadium miejscowego zaawansowania (stadium zaawansowania klinicznego IIIA, z wyjątkiem T3N1M0; IIIB lub IIIC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• standardem jest przedoperacyjna chemioterapia oparta na taksanach,</li> <li>• w przypadku chorych na raka HER2 „dodatniego” chemioterapia indukcyjna powinna obejmować podawanie trastuzumabu w okresie przedoperacyjnym,</li> <li>• chemioterapia może zostać zakończona w okresie pooperacyjnym, jeżeli pełen kurs chemioterapii nie został ukończony przed operacją, u chorych na raka hormonowrażliwego – z następującą hormonoterapią;</li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych na raka HER2 „dodatniego” terapia powinna obejmować roczne leczenie trastuzumabem*, w przypadku wskazań terapia trastuzumabem może być prowadzona jednocześnie z radioterapią;</li> <li>Chore na raka zapalnego (T4DN0-N3M0):</li> <li>• leczenie powinno obejmować wiele modalności, w tym przedoperacyjną chemioterapię,</li> <li>• rekomendowane jest zastosowanie schematów chemioterapii opartych na antracyklinach, z lub bez udziału taksanów, w leczeniu początkowym,</li> <li>• rekomendowane jest ukończenie chemioterapii w okresie przedoperacyjnym (jeżeli zaplanowane leczenie nie zostanie ukończone przed operacją, może być ukończone po operacji),</li> <li>• u chorych na raka HER2 „dodatniego” terapia powinna obejmować leczenie trastuzumabem; przy braku dowodów naukowych w zakresie optymalnego czasu trwania terapii, rekomendowane jest prowadzenie leczenia trastuzumabem do 1 roku.</li> <li>Chemioterapia neoadjuwantowa/adjuwantowa - schematy leczenia bez transtuzumabu:</li> <li>• Schematy preferowane: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ ‘Gęsta’ dawka (<i>dose-dense</i>) AC (doksorubicyna/cyklofosfamid) a następnie paklitaksel co 2 tygodnie <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dawkowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Doksorubicyna 60 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, dzień 1</li> <li>✓ Cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, dzień 1</li> <li>Co 14 dni przez 4 cykle. A następnie:</li> <li>✓ Paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> przez 3 h dożylnie, dzień 1</li> <li>Co 14 dni przez 4 cykle. Wszystkie cykle z udziałem filgrastymu.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>➢ ‘Gęsta’ dawka (<i>dose-dense</i>) AC a następnie paklitaksel cotygodniowo <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dawkowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Doksorubicyna 60 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, dzień 1</li> <li>✓ Cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, dzień 1</li> <li>Co 14 dni przez 4 cykle. A następnie:</li> <li>✓ Paklitaksel 80 mg/m<sup>2</sup> przez 1h dożylnie tygodniowo przez 12 tygodni.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>➢ TC (docetaksel i cyklofosfamid) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dawkowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, dzień 1</li> <li>✓ Cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, dzień 1</li> <li>Co 21 dni przez 4 cykle. Wszystkie cykle z udziałem filgrastymu.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Pozostałe schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ AC (doksorubicyna/cyklofosfamid)</li> <li>➢ FAC/CAF (fluorouracyl/doksorubicyna/cyklofosfamid)</li> <li>➢ FEC/CEF (cyklofosfamid/epirubicyna/fluorouracyl)</li> <li>➢ CMF (cyklofosfamid/metotreksat/fluorouracyl)</li> <li>➢ AC a następnie docetaksel co 3 tygodnie</li> <li>➢ EC (epirubicyna/cyklofosfamid)</li> <li>➢ FEC/CEF a następnie T (fluorouracyl/epirubicyna/cyklofosfamid a następnie docetaksel lub fluorouracyl/epirubicyna/cyklofosfamid a następnie cotygodniowo paklitaksel)</li> </ul> </li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>➤FAC a następnie T (fluorouracyl/dokсорubicyna/cyklofosfamid a następnie cotygodniowo paklitaksel) TAC (docetaksel/dokсорubicyna/cyklofosfamid)</p> <p>Chemioterapia neoadjuwantowa /adjuwantowa - schematy leczenia z trastuzumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Schematy preferowane: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤AC a następnie T + (jednocześnie) trastuzumab (dokсорubicyna/cyklofosfamid a następnie paklitaksel + trastuzumab) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪Dawkowanie I: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓Dokсорubicyna 60 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, dzień 1</li> <li>✓Cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, dzień 1</li> <li>Co 21 dni przez 4 cykle. A następnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓Paklitaksel 80 mg/m<sup>2</sup> przez 1h, dożylnie, tygodniowo przez 12 tygodni</li> <li>✓Oraz</li> <li>✓Trastuzumab 4 mg/kg dożylnie z pierwszą dawką paklitakselu a następnie:</li> <li>✓Trastuzumab 2 mg/kg dożylnie, tygodniowo aby ukończyć rok leczenia.</li> </ul> </li> <li>Alternatywnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓Trastuzumab 6 mg/kg dożylnie co 3 tygodnie, następnie paklitaksel, aby ukończyć rok leczenia</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪Dawkowanie II 'gęsta dawka': <ul style="list-style-type: none"> <li>✓Dokсорubicyna 60 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, dzień 1</li> <li>✓Cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, dzień 1</li> <li>Co 14 dni przez 4 cykle. A następnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓Paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> przez 3 h, dożylnie, dzień 1</li> <li>Co 14 dni przez 4 cykle. Wszystkie cykle są wspierane filgrastimem. Oraz: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓Trastuzumab 4mg/kg dożylnie z pierwszą dawką paklitakselu a następnie:</li> <li>✓Trastuzumab 2mg/kg dożylnie, tygodniowo aby ukończyć rok leczenia.</li> </ul> </li> <li>✓Alternatywnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓Trastuzumab 6mg/kg dożylnie co 3 tygodnie, następnie paklitaksel, aby ukończyć rok leczenia</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>➤TCH (docetaksel/karboplatyna/trastuzumab) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪Dawkowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓Docetaksel 75mg/m<sup>2</sup> ,dożylnie, dzień 1</li> <li>✓Karboplatyna AUC 6 dożylnie, dzień 1</li> <li>Co 21 dni przez 6 cykli. Oraz: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓Trastuzumab 4mg/kg dożylnie tydzień1. A następnie:</li> <li>✓Trastuzumab 2mg/kg dożylnie przez 17 tygodni. A następnie:</li> <li>✓Trastuzumab 6mg/kg dożylnie co 3 tygodnie aby ukończyć rok leczenia trastuzumabem.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>•Pozostałe schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤Docetaksel + trastuzumab a następnie FEC (fluorouracyl/epirubicyna/cyklofosfamid)</li> <li>➤AC a następnie docetaksel + trastuzumab</li> </ul> </li> <li>•Wyłącznie w leczeniu neoadjuwantowym:</li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>➤T + trastuzumab, następnie FEC + trastuzumab (paklitaksel+trastuzumab, następnie cyklofosfamid/epirubicyna/fluorouracyl + trastuzumab)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Wyniki badań retrospektywnych wskazują, że u chorych na raka piersi HER2 „dodatniego” schematy chemioterapii oparte na antracyklinach mogą być skuteczniejsze od pozostałych.</li> <li>•Trastuzumab, ze względu na ryzyko kardiotoksyczności, nie powinien być podawany jednocześnie z antracyklinami, z wyjątkiem stosowania ze schematem przedoperacyjnej chemioterapii z paklitaksem, następnie CEF.</li> </ul>
Belgia	KCE 2013	U wszystkich pacjentek z guzem operacyjnym, jednoogniskowym, nie kwalifikujących się do operacji oszczędzającej pierś ze względu na zbyt duży rozmiar guza, można rozważyć zastosowanie neoadjuwantowej terapii systemowej.
Hiszpania	SEOM 2010a	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Rekomendowane schematy chemioterapii przedoperacyjnej: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤AC-D: doksorubicyna+cyklofosfamid×4 a następnie docetaksel×4</li> <li>➤AT-CMF: doksorubicyna+paklitaksel×4 a następnie CMF×4</li> <li>➤wT-FAC: tygodniowo paklitaksel×12 a następnie FAC×4</li> </ul> </li> <li>•W hormonoterapii u pacjentek po menopauzie zaleca się inhibitory aromatazy</li> <li>•U chorych na raka HER2 „dodatniego” rekomenduje się dodanie trastuzumabu do chemioterapii</li> </ul> <p>W algorytmie leczenia przedoperacyjnego raka piersi zaleca się leczenie systemowe na podstawie fenotypu: antracykliny + chemioterapia oparta na taksanach ± trastuzumab x 6-8 cykli, po czym należy przeprowadzić kliniczną i radiologiczną ocenę odpowiedzi; leczenie trastuzumabem powinno być kontynuowane po leczeniu operacyjnym, do ukończenia roku terapii.</p>
UK	NICE 2009	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przedoperacyjne leczenie systemowe może być proponowane chorym na wczesnego, inwazyjnego raka piersi, w przypadku których rozważane jest przeprowadzenie operacji oszczędzającej pierś, jeżeli wyjściowo nie jest to wskazane. Należy przedyskutować z chorą zwiększenie ryzyka wznowy miejscowej w przypadku wyboru zabiegu oszczędzającego z radioterapią zamiast mastektomii po leczeniu systemowym.</li> <li>• W przypadku chorych na raka miejscowo zaawansowanego lub zapalnego rekomenduje się przeprowadzenie mastektomii (w wyjątkowych przypadkach – operacji oszczędzającej pierś) i następnie radioterapii, u chorych, u których uprzednio przeprowadzono chemioterapię.</li> </ul>
<b>Wytyczne zgraniczne dotyczące leczenia chorych na przerzutowego stadium raka piersi (w tym HER2 "dodatniego")</b>		
Belgia	KCE 2013	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</u></p> <p><b>Przerzutowy rak piersi</b></p> <p>Hormonoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chore przed menopauzą (rak hormonozależny lub nieznan status ER i PR): zahamowanie czynności jajników + tamoksyfen (I linia leczenia);</li> <li>• chore po menopauzie (rak hormonozależny lub nieznan status ER i PR): inh bityory aromatazy III generacji (anastrozol, letrozol, eksemestan) lub tamoksyfen (I linia leczenia);</li> <li>• chore po menopauzie (rak hormonozależny lub nieznan status ER i PR): inh bityory aromatazy III generacji lub fulwestrant (II linia leczenia), wybór terapii powinien być uzależniony od otrzymanej wcześniej hormonoterapii adjuwantowej;</li> <li>• chore po menopauzie, rak ER(+) i/lub PR(+), nawrót po leczeniu tamoksyfenem lub progresja w czasie leczenia tamoksyfenem: należy zastosować fulwestrant – jako alternatywa do leczenia inhibitorami aromatazy III generacji.</li> </ul> <p><b>Przerzutowy rak piersi hormononiezależny lub ER(-)/PR(-); choroba gwałtownie postępująca lub dająca objawy; choroba zagrażająca życiu</b></p> <p>Chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• polichemioterapia lub chemioterapia sekwencyjna (1 lek) po uwzględnieniu prognozy, stanu sprawności, potrzeby kontroli objawów, profilu toksyczności (opinia eksperta)</li> <li>• antracykliny i/lub taksany w zależności od stosowanej chemioterapii adjuwantowej oraz czasu wolnego od remisji choroby (I linia leczenia);</li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>• chorzy oporni na leczenie antracyklinami lub po niepowodzeniu leczenia antracyklinami, chorzy nieleczeni taksanami, skierowani na dalszą chemioterapię: terapia oparta na taksanach (w monoterapii lub w skojarzeniu z gemcytabiną lub kapecytabiną) po uwzględnieniu jakości życia, toksyczności, rodzaju choroby, łatwości podania. U kobiet z przerzutowym rakiem piersi dodatkowe zastosowanie bewacyzumabu w czasie chemioterapii (w ramach I lub II linii leczenia) nie jest zalecane.</p> <p><b>Przerzutowy rak piersi HER2 "dodatni"</b> - trastuzumab +/- chemioterapia niezawierająca antracyklin lub hormonoterapia (o ile nie występują przeciwwskazania związane z układem sercowo-naczyniowym).</p> <p><b>Przerzutowy rak piersi – leczenie przerzutów do kości:</b> bisfosfoniany + leczenie systemowe; radioterapia (bolesne lub zagrażające życiu przerzuty)</p> <p><b>Przerzutowy rak piersi – leczenie przerzutów do mózgu:</b> w przypadku niewielkiej liczby przerzutów do mózgu, które mogą być resekcyjne, należy przeprowadzić leczenie radiochirurgiczne bądź samo leczenie chirurgiczne, po którym zastosować należy radioterapię. Radioterapia całego mózgu zalecana jest wśród chorych, u którym niemożliwe jest przeprowadzenie leczenia radiochirurgicznego, leczenia chirurgicznego uzupełnionego radioterapią.</p>
2013	NCCN 2014	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</u></p> <p><b>Nawrotowy lub uogólniony rak piersi HER2 "dodatni":</b> Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pertuzumab + trastuzumab + docetaksel (cykl co 21 dni): <ul style="list-style-type: none"> <li>– pertuzumab (i.v.) 840 mg 1 dnia, następnie 420 mg;</li> <li>– trastuzumab (i.v.) 8 mg/kg, następnie 6 mg/kg;</li> <li>– docetaksel (i.v.) 75-100 mg/m<sup>2</sup> 1 dnia;</li> </ul> </li> <li>• pertuzumab + trastuzumab + paklitaksel; <ul style="list-style-type: none"> <li>– pertuzumab (i.v.) 840 mg 1 dnia, następnie 420 mg, (cykl co 21 dni);</li> <li>– trastuzumab (i.v.) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg, (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni);</li> <li>– paklitaksel (i.v.) 80 mg/ m<sup>2</sup> 1 dnia (co tydzień).</li> </ul> </li> </ul> <p>Pozostałe rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trastuzumab + paklitaksel ± karboplatyna (cykl co 21 dni): <ul style="list-style-type: none"> <li>– trastuzumab (i.v.) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg, (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni);</li> <li>– paklitaksel (i.v.) 175 mg/ m<sup>2</sup> 1 dnia;</li> <li>– karboplatyna (AUC= 6) 1 dnia.</li> </ul> </li> <li>• trastuzumab + paklitaksel ± karboplatyna (cykl co tydzień): <ul style="list-style-type: none"> <li>– trastuzumab (i.v.) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg, (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni);</li> <li>– paklitaksel (i.v.) 80 mg/ m<sup>2</sup> 1, 8 i 15 dnia;</li> <li>– karboplatyna (AUC= 2) 1, 8 i 15 dnia;</li> </ul> </li> <li>• trastuzumab + paklitaksel: <ul style="list-style-type: none"> <li>– trastuzumab (i.v.) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg, (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni);</li> <li>– paklitaksel (i.v.) 175 mg/ m<sup>2</sup> 1 dnia (co 21 dni) lub 80-90 mg/ m<sup>2</sup> 1 dnia (co tydzień);</li> </ul> </li> <li>• trastuzumab + docetaksel: <ul style="list-style-type: none"> <li>– trastuzumab (i.v.) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg, (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni);</li> <li>– docetaksel 80-100 mg/m<sup>2</sup> 1 dnia (co 21 dni) lub 35 mg/m<sup>2</sup> 1 dnia (co tydzień);</li> </ul> </li> <li>• trastuzumab + winorelbina: <ul style="list-style-type: none"> <li>– trastuzumab (i.v.) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg, (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni);</li> </ul> </li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>– winorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> 1 dnia (co tydzień);</li> <li>• trastuzumab + kapecytabina:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– trastuzumab (i.v.) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni);</li> <li>– kapecytabina (doustnie) 1000-1250 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie 1-14 dnia (co 21 dni).</li> </ul> </li> </ul> <p>Rak piersi HER2 "dodatni" nawrotowy, uogólniony lub IV stopnia            Nie stosowano wcześniej hormonoterapii przez 1 rok:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chore przed menopauzą – ablacja lub zahamowanie czynności jajników + hormonoterapia lub selektywne modulatory receptora estrogenowego;</li> <li>• chore po menopauzie – inhibitory aromatazy lub selektywne modulatory receptora estrogenowego lub zmniejszenie liczby receptorów estrogenowych;</li> <li>• chore z przerzutami w obrębie jamy brzusznej – chemioterapia;</li> </ul>
Europa	ESMO 2012	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</u></p> <p><b>Nieoperacyjny rak piersi ze wznową miejscową</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie systemowe mające na celu zmniejszenie rozmiaru guza i doprowadzenie do stanu, w którym możliwe jest przeprowadzenie zabiegu (preferowane względem radioterapii ściany klatki piersiowej).</li> <li>• Radykalna radioterapia ścian klatki piersiowej i okolicznych węzłów chłonnych (jeśli możliwe; u chorych wcześniej nie leczonych za pomocą radioterapii).</li> </ul> <p><b>Uogólniony rak piersi:</b> hormonoterapia; chemioterapia; leki hamujące resorpcję kości (bisfosfoniary, denozumab); trastuzumab, lapatynib.</p> <p><b>Schematy w chemioterapii:</b></p> <p>Zawierające antracykliny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doksorubicyna lub epirubicyna w monoterapii (co tydzień lub co 3 tygodnie);</li> <li>• doksorubicyna + cyklofosfamid lub epirubicyna + cyklofosfamid ;</li> <li>• doksorubicyna liposomalna± cyklofosfamid;</li> <li>• fluorouracyl + doksorubicyna + cyklofosfamid lub fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid.</li> </ul> <p>Zawierające taksany:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• paklitaksel w monoterapii (co tydzień);</li> <li>• docetaksel w monoterapii (co tydzień lub co 3 tygodnie);</li> <li>• nab-paklitaksel;</li> <li>• antracykliny (doksorubicyna lub epirubicyna) + taksany (paklitaksel lub docetaksel);</li> <li>• docetaksel + kapecytabina;</li> <li>• paklitaksel + gemcytabina;</li> <li>• paklitaksel + winorelbina;</li> <li>• paklitaksel + karboplatyna.</li> </ul> <p>Nowe leki cytotoksyczne: eribulina;            iksabepilon (niezatwierdzony przez EMA).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niezawierające antracyklin:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– cyklofosfamid + metotreksat + fluorouracyl;</li> <li>– schematy zawierające platynę (np. cisplatyna+ 5-fluorouracyl; karboplatyna+gemcytabina);</li> <li>– kapecytabina + winorelbina;</li> </ul> </li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- winorelbina ± gemcytabina;</li> <li>- ocyklofosfamid p.o.± metotreksat (chemioterapia metronomiczna).</li> </ul> <p><b>Uogólniony rak piersi (I linia):</b> Bewacyzumab nie zawsze wpływa na istotne kliniczne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz nie wydłuża czasu przeżycia całkowitego (FDA wycofała rekomendację, w Europie zalecany jest jedynie w I linii leczenia w połączeniu z paklitaksellem i kapecytabiną).</p> <p><b>Rak piersi HER2 "dodatni":</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia anti-HER2 (np. trastuzumab, lapatynib) w połączeniu z chemioterapią, hormonoterapią lub stosowany w monoterapii u chorych, które nie mają przeciwwskazań do tego rodzaju terapii;</li> <li>• Radioterapia (w przypadku bolesnych przerzutów do kości lub niosących ze sobą ryzyko złamania lub powikłań neurologicznych; w przypadku przerzutów do mózgu).</li> </ul> <p><b>Rak piersi HER2 "dodatni" (I linia leczenia):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia wpływa na poprawę wskaźnika odpowiedzi na leczenie, wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego.</li> <li>• T-DM1 (wykazuje wyższą skuteczność w odniesieniu do czasu wolnego od progresji choroby niż schemat docetaksel + trastuzumab w I linii).</li> </ul>
Hiszpania	SEOM 2010b	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</u></p> <p><b>Przerzutowy rak piersi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonoterapia (leczenie pierwszego wyboru w przypadku hormonozależnego przerzutowego raka piersi; choroba trzewna o agresywnym przebiegu – chemioterapia. Przykładowe leczenie hormonalne: <ul style="list-style-type: none"> <li>- chore przed menopauzą (oporność na leczenie tamoksyfenem): agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę + inhibitor aromatazy lub chemioterapia (I linia); chemioterapia (II linia)</li> <li>- chore przed menopauzą (brak oporności na leczenie tamoksyfenem): agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę + inh bitor aromatazy (II linia); agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę + inh bitor aromatazy (II linia);</li> <li>- chore po menopauzie (brak oporności na leczenie inhibitorami aromatazy): inhibitor aromatazy (I linia); tamoksyfen lub fulwestrant lub inhibitor aromatazy (niska skuteczność);</li> <li>- chore po menopauzie (oporność na leczenie inhibitorami aromatazy): tamoksyfen lub fulwestrant lub inhibitor aromatazy (I linia); tamoksyfen lub fulwestrant lub inh bitor aromatazy (niska skuteczność);</li> </ul> </li> </ul> <p>Przerzutowy rak piersi HER2 "dodatni" I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastuzumab + chemioterapia np.: paklitaksel (raz na tydzień); docetaksel; winorelbina; karboplatyna; kapecytabina.</li> </ul> <p>Przerzutowy rak piersi HER2 "dodatni" II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastuzumab + chemioterapia np.: paklitaksel (co tydzień); docetaksel; winorelbina; karboplatyna; kapecytabina.</li> </ul> <p>Progresja po leczeniu adjuwantowym z trastuzumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontynuacja leczenia trastuzumabem + chemioterapia (przykładowe schematy); wykazano, że kontynuacja leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z kapecytabiną przynosi więcej korzyści niż stosowanie kapecytabiny w monoterapii;</li> <li>• lapatynib; wykazano, że leczenie lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną przynosi więcej korzyści niż stosowanie kapecytabiny w monoterapii.</li> </ul> <p>Przerzutowy rak piersi HER2 "ujemny", ER(-), PR(-):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chore nieleczone chemioterapią, brak oporności na leczenie antracyklinami: antracykliny, następnie taksany lub taksan + bewacyzumab (opcjonalnie);</li> <li>• oporność na antracykliny: taksan + opcjonalnie kapecytabina lub gemcytabina; taksan + bewacyzumab;</li> <li>• oporność na antracykliny i taksany: winorelbina, kapecytabina lub sole platyny.</li> </ul> <p>Przerzuty do kości dające objawy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kwas zoledronowy (co miesiąc).</li> </ul>
Kanada	AHS 2009	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</u></p> <p><b>Uogólniony rak piersi, HER2 "dodatni", chore nieleczone antracyklinami, albo leczenie antracyklinami nieskuteczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastuzumab w schemacie 1 tygodniowym, w połączeniu z taksanem co 3 tygodnie (docetaksel 100mg/m<sup>2</sup> lub paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> - wydłuża czas przeżycia całkowitego i poprawia wskaźnik odpowiedzi na leczenie);</li> <li>- nie wykazano, aby dodanie do politerapii (trastuzumab + taksanu) karboplatyny miało korzystny wpływ na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz poprawę wskaźnika</li> </ul>



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>odpowiedzi na leczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastuzumab w połączeniu z antracyklinami (wydłuża czas przeżycia całkowitego, ale częstość występowania niewydolności serca jest nie do zaakceptowania).</li> </ul>
Europa	CECOG 2009	<p><b>Przerzutowy rak piersi</b></p> <p>Hormonoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie hormonalne powinno być stosowane jako pierwsza opcja leczenia przerzutowego raka piersi, wykazującego hormonowrażliwość. Nie zaleca się stosowania leczenia hormonalnego, jeżeli wznowa choroby nastąpiła w ciągu leczenia hormonalnego lub w ciągu 12 miesięcy po jego zakończeniu;</li> </ul> <p>Hormonoterapia, chore po menopauzie, rak PR(+)/ER(+):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory aromatazy III generacji lub tamoksyfen (I linia leczenia);</li> <li>• inhibitory aromatazy III generacji lub fulwestrant po niepowodzeniu leczenia tamoksyfenem (II linia);</li> <li>• steroidowe inhibitory aromatazy III generacji, tamoksyfen, toremifen, fulwestrant, progestyny, estrogeny lub androgeny po niepowodzeniu leczenia niesteroidowymi inhibitorami aromatazy;</li> </ul> <p>Hormonoterapia, chore przed menopauzą, rak hormonozależny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tamoksyfen i/lub zahamowanie czynności jajników</li> <li>• hormon lutenizujący + hormon uwalniający + zwiększający skuteczność tamoksyfen</li> </ul> <p>Chemioterapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia jest podstawą leczenia przerzutowego raka piersi. Powinna być ona stosowana u chorych na nowotwory niehormonowrażliwe lub u których guz jest odporny na to leczenie hormonalne. Efekty leczenia powinny być oceniane co 2 – 3 cykle. Chemioterapię można zastosować jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>– I linię leczenia;</li> <li>– po wcześniejszym leczeniu antracyklinami;</li> <li>– po wcześniejszym leczeniu antracyklinami i taksanami;</li> </ul> </li> </ul> <p>Chemioterapia I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie sekwencyjne pojedynczym cytotoksycznym produktem leczniczym, o udokumentowanej skuteczności jest alternatywą dla standardowego wielolekowego schematu chemioterapii, z wyjątkiem chorych z szybko postępująca choroba trzewną;</li> <li>• Nie ustalono optymalnej chemioterapii stosowanej w I linii leczenia przerzutowego raka piersi. Najczęściej stosowane są schematy oparte na antracyklinach. W przypadku chorych otrzymujących antracykliny w leczeniu adjuwantowym lub neoadjuwantowym, zaleca się ponowne leczenie antracyklinami (przy uwzględnieniu ich kumulacji w organizmie chorego) lub zastosowanie leczenia taksanami. W przypadku wczesnych nawrotów po adjuwantowym leczeniu antracyklinami i taksanami, może być zastosowane inne leczenie;</li> </ul> <p>Chemioterapia po leczeniu antracyklinami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosuje się leczenie oparte na taksanach w monoterapii i w politerapii. Monoterapię taksanami (docetaksel w 3 tyg. cyklach, paklitaksel w 1 tyg. cyklach lub nab-paklitaksel w 1 tyg. cyklach).</li> </ul> <p>Chemioterapia po leczeniu antracyklinami i taksanami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcytabina, kapecytabina, winorelbina, doksorubicyna liposomalna, iksabepilon stosowane w monoterapii bądź w skojarzeniu z innymi produktami cytotoksycznymi.</li> </ul> <p>Rak piersi HER2 "dodatni", I linia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niezależnie od wieku czy wcześniejszej chemioterapii adjuwantowej: trastuzumabu w połączeniu z chemioterapią (niezawierającą antracyklin). Leczenie trastuzumabem w monoterapii jest stosowane u chorych z powolnym rozwojem choroby lub u chorych, u których ich stan ogólny nie pozwala na zastosowanie chemioterapii. W przypadku guza ER(+) oraz HER2 "dodatniego" stosuje się równolegle hormonoterapię i leczenie anti-HER. Lapatynib jest stosowany u chorych na raka HER2 "dodatniego", u których stwierdzono przerzuty do OUN lub też nastąpiła progresja choroby po leczeniu trastuzumabem. Lapatynib stosuje się w monoterapii lub w skojarzeniu z kapecytabiną.</li> <li>• W leczeniu antyangiogennym zaleca się stosowanie bewacyzumabu w I linii leczenia w połączeniu z taksanami.</li> </ul>



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
UK	NICE 2009	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</u></p> <p><b>Uogólniony rak piersi:</b> Gemcytabina + paklitaksel w zakresie zarejestrowanych wskazań, jeśli rozważana jest możliwość zastosowania u chorych także docetakselu w monoterapii lub docetakselu + kapecytabiny.</p> <p><b>Rak piersi HER2 "dodatni"</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane jest zastosowanie trastuzumabu. W przypadku pozaczaskowej progresji choroby podczas leczenia należy zaprzestać terapię trastuzumabem.</li> <li>• Korzyści z zastosowania trastuzumabu wśród chorych stosujących ten lek wcześniej muszą jeszcze zostać potwierdzone przez badania kliniczne.</li> </ul> <p><b>Chore na raka piersi ER (+)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chore po menopauzie niepoddawane wcześniej leczeniu hormonalnemu lub leczone wcześniej tamoksyfenem – inhibitory aromatazy;</li> <li>• Chore przed menopauzą i w wieku okołomenopauzalnym nieleczone wcześniej tamoksyfenem – tamoksyfen i zahamowanie czynności jajników (I linia leczenia).</li> <li>• Chore przed menopauzą i w wieku okołomenopauzalnym leczone wcześniej tamoksyfenem z progresją choroby - supresja jajników;</li> <li>• Chorzy mężczyźni – tamoksifen jako I linia terapii.</li> </ul> <p><b>Przerzuty do kości w raku piersi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bisfosfoniany;</li> <li>• EBT w pojedynczej dawce 8Gy;</li> <li>• Ocena chirurga dotycząca ryzyka złamania kości długich i ewentualnej operacji profilaktycznej.</li> </ul> <p><b>Przerzuty do mózgu w raku piersi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych z pojedynczym lub kilkoma przerzutami nadającymi się do operacji - operacja, a następnie radioterapia całej głowy</li> <li>• U chorych, u których operacja nie jest możliwa – radioterapia całej głowy chyba, że mają złe rokowanie)</li> <li>• U chorych, którzy przeszli operację i/lub radioterapię – rehabilitacja</li> <li>• U chorych, u których aktywna terapia przerzutów do mózgu nie jest możliwa, należy rozważyć specjalistyczną terapię paliatywną.</li> </ul>
Międzynarodowe	WHO 2006	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</u></p> <p><b>Nawrotowy lub uogólniony rak piersi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W I linii leczenia stosuje się chemioterapię, opartą głównie na antracyklinach ale także na: <ul style="list-style-type: none"> <li>– taksany;</li> <li>– cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl.</li> </ul> </li> <li>• II linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>– taksany, jeżeli w I linii leczenia stosowane były antracykliny;</li> <li>– antracykliny- jeżeli w I linii leczenia stosowano taksany;</li> <li>– inne substancje aktywne: kapecytabina, 5-fluorouracyl (i.v.), winorelbina i mitoksantron.</li> </ul> </li> <li>• U chorych na raka piersi HER2 "dodatniego": <ul style="list-style-type: none"> <li>– trastuzumab + paklitaksel + docetaksel lub winorelbina.</li> <li>– omożliwe zastosowanie również schematu trastuzumab + doksorubicyna +cyklofosfamid, jednak udowodnione jest, że stosowanie tego schematu jest związane ze znacznym wzrostem kardiotoksyczności.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Miejscowo zaawansowany, inwazyjny rak piersi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W zależności od pierwotnie stosowanej metody leczenia stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>–resekcję lokalnej wznowy choroby - u chorych leczonych mastektomią, w połączeniu z radioterapią</li> <li>–mastektomię w przypadku kobiet, które przeszły operację oszczędzającą</li> </ul> </li> <li>• Chemioterapia (doksorubicyna/epirubicyna) (dawka uzależniona od odpowiedzi na leczenie)</li> </ul> <p><b>Rak piersi ER-ujemny, PgR-ujemny lub objawowy rak z przerzutami w obrębie jamy brzusznej lub rak oporny na leczenie hormonalne:</b> chemioterapia w schematach jak w przypadku nawrotowego lub uogólnionego raka piersi.</p> <p><b>Uogólniony lub nawrotowy rak piersi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonoterapia o możliwie najmniejszej toksyczności (preferowana zamiast leczenia cytotoksycznego, o ile to możliwe);</li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chore z przerzutami do kości – kwas zoledronowy lub pamidronian (jeśli oczekiwany czas przeżycia wynosi 3 miesiące lub więcej i zachowane są prawidłowe funkcje nerek);</li> <li>• Bisfosfoniany w połączeniu z chemioterapią/hormonoterapią;</li> <li>• Terapie antyestrogenne (zalecana chorym, którzy nie stosowali jej wcześniej, o ile nie istnieją przeciwwskazania do leczenia tamoksyfenem)- I linia leczenia.</li> </ul> <p><b>Uogólniony rak piersi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I linia leczenia w przypadku guza hormonowrażliwego, niewymagającego natychmiastowego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hormonoterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>– leczenie antyestrogenne lub/i ablacja jajników (kastracja chemiczna, chirurgiczna, czy radiologiczna) u kobiet przed menopauzą;</li> <li>– lub leczenie antyestrogenne u kobiet po menopauzie (± inhibitory aromatazy);</li> </ul> </li> <li>– chemioterapia.</li> </ul> </li> <li>• I linia leczenia w przypadku zagrażającego życiu guza niewykazującego hormonowrażliwości: <ul style="list-style-type: none"> <li>– chemioterapia</li> </ul> </li> <li>• Chore z nadekspresją HER2: <ul style="list-style-type: none"> <li>– o trastuzumab + paklitaksel/docetaksel/winorelbina.</li> </ul> </li> </ul>
Szkocja	SIGN 2005	<p><u>W wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c., jednakże rekomendacje wymieniają trastuzumab i.v.</u></p> <p><b>Uogólniony rak piersi HER2 "dodatni" (I linia leczenia)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trastuzumab</li> <li>• współczynnik odpowiedzi w przypadku leczenia trastuzumabem jest porównywalny do leczenia tamoksyfenem, letrozolem, doksorubicyną oraz doksorubicyną razem z winorelbina.</li> </ul> <p><b>Uogólniony rak piersi HER2 "dodatni"</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trastuzumab + taksany (paklitaksel lub adriamycyna + cyklofosfamid)</li> <li>• Dodanie trastuzumabu do chemioterapii opartej na taksanach wydłuża czas do progresji choroby, poprawia wskaźniki odpowiedzi na leczenie i wskaźniki rocznego przeżycia chorych w porównaniu z samą chemioterapią. Stosowanie trastuzumabu w schemacie z adriamycyną i cyklofosfamidem jest związane z wysoką częstością występowania zaburzeń serca.</li> </ul> <p><b>Uogólniony rak piersi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy rozważyć leczenie kapecytabiną lub winorelbina;</li> <li>• bisfosfoniany w połączeniu z leczeniem systemowym u chorych z przerzutami do kości.</li> </ul>




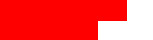
W poniższej tabeli przedstawiono opinie ekspertów odnoszące się do technologii alternatywnych oraz technologii obecnie stosowanych i rekomendowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie raka piersi w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p><b>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski</b></p> <p><b>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</b></p>	<p>W przypadku chorych na raka piersi z dodatnim stanem HER2 w ramach <b>przedoperacyjnego (postępowanie neoadiuwantowe)</b> leczenia do niedawna istniała jedynie możliwość stosowania chemioterapii lub hormonoterapii. Obecnie wprowadzana jest modyfikacja, która w przyszłości umożliwi stosowania trastuzumabu również w ramach neoadiuwantowego leczenia (dotychczas – jedynie adiuwantowe).</p> <p>W ramach uzupełniającego leczenia <b>pooperacyjnego (postępowanie adiuwantowe)</b> chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi stosowany jest trastuzumab w postaci dożyłnej oraz – w zależności od czynników prognostycznych – chemioterapia, hormonoterapia lub/i radioterapia. Łączna liczba chorych ze wskazaniami do uzupełniającego leczenia pooperacyjnego trastuzumabem wynosi około 1800, przy czym – po uwzględnieniu medycznych przeciwwskazań – ostateczna liczba chorych wynosi około 1500-1600.</p> <p><b>W ramach paliatywnego leczenia</b> chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi w stadium uogólnienia choroby stosowany jest trastuzumab w postaci dożyłnej oraz – w zależności od czynników prognostycznych – chemioterapia, hormonoterapia lub/i radioterapia. Łączna liczba chorych ze wskazaniami do paliatywnego leczenia trastuzumabem wynosi około 650, przy czym – po uwzględnieniu medycznych przeciwwskazań – ostateczna liczba chorych wynosi około 400-500. Poza tym, w ramach paliatywnego leczenia może być stosowany lapatyn b.</p>	<p>Stosowanie trastuzumabu w postaci podskórnej może zastąpić leczenie z wykorzystaniem leku w postaci dożyłnej [redacted]</p>	<p>Trastuzumab w postaci dożyłnej.</p>	<p>U chorych na raka piersi z dodatnim stanem HER2 leczenie neoadiuwantowe lub adiuwantowe oraz paliatywne powinno obejmować trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią lub hormonoterapią (wybór w zależności od czynników prognostycznych oraz predykcyjnych).</p>	<p>U chorych na raka piersi z dodatnim stanem HER2 leczenie neoadiuwantowe lub adiuwantowe oraz paliatywne powinno obejmować trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią lub hormonoterapią (wybór w zależności od czynników prognostycznych oraz predykcyjnych).</p> <p><i>Jassem J i wsp. Rak piersi. W: Krzakowski M i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego – 2013. Via Medica, Gdańsk 2013.</i></p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p><b>Prof. dr hab. Włodzimierz Sawicki</b></p> <p><b>Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej</b></p>	<p>Leczenie <b>przedoperacyjne (neoadjuwantowe)</b>- obecnie stosowana jest chemioterapia lub hormonoterapia. Jest to jednak leczenie niezgodne ze standardem światowym i w tej grupie uważane za niewystarczające. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi herceptyny powinna być ona stosowana w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym.</p> <p><b>Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe)</b>- u chorych na HER2 dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu stosowana jest chemioterapia uzupełniająca wielolekowa oraz leczenie trastuzumabem w postaci dożylną przez 1 rok.</p> <p><b>Leczenie przerzutowego raka piersi</b>- w przypadku choroby rozlanej program lekowy zaleca stosowanie chemioterapii w skojarzeniu z trastuzumabem po udokumentowanym niepowodzeniu (lub przy przeciwwskazaniach) schematów zawierających antracykliny.</p> <p>Oznacza to, że w I rzucie stosowane są schematy zawierające antracykliny, a w kolejnym trastuzumab z cytostatykiem. Możliwe jest też zastosowanie, u chorych z dodatnim stanem ER trastuzumabu i.v. z inhibitem aromatazy. Jeśli pacjentka otrzymywała okołooperacyjnie chemioterapię z antracyklinami i trastuzumab w leczeniu pooperacyjnym, to –zgodnie z programem lekowym- otrzymuje w I linii rozsiewu lapatynib z kapecytabiną.</p>	<p><b>Leczenie przedoperacyjne</b>-trastuzumab s.c. w skojarzeniu z chemioterapią może zastąpić chemioterapię stosowaną dziś w Polsce (leczenie niewystarczające w tej grupie chorych, która powinna otrzymać terapię antyHER2 z chth)</p> <p><b>Leczenie pooperacyjne</b> – obecnie stosowany trastuzumab w formie dożylną może zostać zastąpiony w procesie kilkuletnim przez trastuzumab s.c. (z danych z badania PrefHer może to docelowo dotyczyć nawet 90% chorych leczonych trastuzumabem w tym wskazaniu).</p> <p><b>Leczenie przerzutowego raka piersi</b> – u części chorych np. w dobrym stanie sprawności, aktywnych zawodowo, młodych trastuzumab podawany w formie dożylną może zostać zastąpiony</p>	<p>Najtańszą technologią jest obecnie chemioterapia z pominięciem leczenia antyHER2. Jest ona stosowana w przedoperacyjnym oraz w I rzucie leczenia choroby rozlanej u chorych, które wcześniej nie otrzymały antracyklin. Jest to jednak leczenie niewystarczające i mniej skuteczne. Chore na HER2 dodatniego raka piersi zgodnie z wynikami badań klinicznych i zapisami rejestracyjnymi powinny otrzymywać w leczeniu przedoperacyjnym chemioterapię w skojarzeniu z trastuzumabem, w leczeniu I rzutu trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią a bo trastuzumab z inhibitorem aromatazy, a w leczeniu</p>	<p><b>Przedoperacyjnie:</b> w leczeniu przedoperacyjnym chorych na HER2 dodatniego raka piersi &gt;2cm, w tym raka miejscowo zaawansowanego i zapalnego, najskuteczniejszym leczeniem jest leczenie skojarzone chemioterapią z trastuzumabem. Na podstawie badania NOAH wykazano, że leczenia takie przynosi znaczącą korzyść w porównaniu z samą chemioterapią pod postacią istotnego zwiększenia odsetka pCR 40% dla skojarzenia chth+trastuzumab oraz 20,7% dla samej chth. Bezwzględna korzyść w 3-letnim przeżyciu wolnym od choroby wyniosła odpowiednio 65% w porównaniu do 52% dla ramienia z trastuzumabem i bez. Najnowsze wyn ki tego badania z medianą obserwacji ponad 5 lat potwierdziły korzyść z leczenia skojarzonego w zakresie EFS: współczynnik względnego zmniejszenia ryzyka nawrotu wyniósł HR=0,64, p=0.016 i wynik ten był znamieny statystycznie. Dlatego postępowaniem standardowym powinno być stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w tej grupie chorych jako leczenia najskuteczniejszego. Ze względu na równoważność wyników dla formy podskórnej może ona być stosowana w tym wskazaniu.</p> <p>Na podstawie randomizowanych badań klinicznych III fazy (HERA, NSABP B-31, NCCTG 9831, BCIRG006) wykazano znamienne wydłużenie EFS i OS dla chorych leczonych trastuzumabem z chemioterapią wobec samej chemioterapii. Względne obniżenie ryzyka nawrotu wyniosło średnio 50% a względne obniżenie ryzyka zgonu średnio 30%. Kolejne lata obserwacji potwierdziły te wyniki. Dlatego <b>leczenie uzupełniające</b> trastuzumabem przez 1 rok w skojarzeniu z 6-8 cyklami chemioterapii w grupie pN= oraz w grupie pN0 z innymi czynnikami wysokiego ryzyka nawrotu jest</p>	<p>U części chorych w stopniu T3N0-1M0 można zastosować pierwotne leczenie chirurgiczne. U większości chorych w tej grupie, podobnie jak u chorych w pierwotnie nieoperacyjnym stopniu IIIA i stopniu IIIB, pierwszym etapem leczenia jest jednak chemioterapia indukcyjna, która powinna trwać 4-6 miesięcy. W indukcyjnej chemioterapii stosuje się schematy używane w leczeniu pooperacyjnym przy czym zaleca się schematy wielolekowe z udziałem antracyklin i taksoidów. U chorych z cechą HER2+ skojarzenie chemioterapii z trastuzumabem zwiększa odsetek odpowiedzi (w tym całkowitych remisji patologicznych) i wydłuża czas przeżycia bez nawrotu choroby (leczenie takie nie jest obecnie refundowane w Polsce). Dodanie trastuzumabu do chemoterapii uzupełniającej zaleca się u chorych z cechą HER2+, w Polsce leczenie takie jest refundowane przy średnicy komponentu inwazyjnego guza powyżej 10mm lub w przypadku przerzutów do pachowych węzłów chłonnych. Zalecany czas terapii wynosi 12 miesięcy. W przypadku schematów zawierających antracykliny leczenie trastuzumabem można rozpocząć dopiero po ich ukończeniu. Zaleca się natomiast łączenie trastuzumabu z taksoidami.</p> <p>W przypadku cechy HER2+ wskazane jest kojarzenie chth (schematy niezawierające antracykliny) lub HTH (anastrozol lub letrozol) z leczeniem antyHER2. Leczenie z udziałem trastuzumabu należy rozpocząć we wczesnym etapie uogólnienia raka piersi. Lek ten, zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu, można stosować co 1 lub co 3 tygodnie. W leczeniu raka piersi z dodatnią cechą HER2 istotne jest stałe hamowanie szlaku sygnałowego HER2. Stosowanie trastuzumabu z kolejną linią chemioterapii po wystąpieniu progresji wydłuża czas do kolejnej progresji. W Polsce leczenie trastuzumabem refundowane jest jednak wyłącznie do czasu wystąpienia progresji. U chorych, u których doszło do niepowodzenia leczenia po wcześniejszym</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
		przez postać podskórną (50% chorych) na przestrzeni kilku lat.	uzupełniającym chemioterapię z trastuzumabem. Najtańsza technologia jaką jest chemioterapia lub hormonoterapia z pominięciem trastuzumabu jest zdecydowanie leczeniem niewłaściwym i suboptymalnym. Technologią porównywalną powinno być więc leczenie skojarzone chemioterapią z trastuzumabem i.v.	najskuteczniejszym sposobem leczenia. Porównywalny profil farmakokinetyczny dla form i.v. oraz s.c. pozwala na zastosowanie podskórnej postaci leku w ww grupie pacjentek. Na podstawie ki ku badań klinicznych trastuzumab i.v. w monoterapii w II lub kolejnej linii leczenia jest aktywny. W II linii leczenia, ale po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem w <b>rozstawie i chemioterapii</b> z taksanami, skuteczniejsze jest skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną. Skuteczność trastuzumabu jest zdecydowanie wyższa w I linii leczenia choroby rozsianej w skojarzeniu z cytostatykiem i pozwala osiągnąć odsetki odpowiedzi rzędu 59% dla skojarzenia z paklitakselem, 73% -dla skojarzenia z docetakselem. Mediany czasu do progresji wynoszą odpowiednio: 12,2 miesiąca dla skojarzenia trastuzumabu z paklitakselem oraz 13,4 miesiąca dla skojarzenia z docetakselem, a mediana przeżycia całkowitego dla skojarzenia trastuzumabu z docetakselem wynosi 47,3 miesiąca.	stosowaniu antracyklin, taksoidów i trastuzumabu w chorobie przerzutowej, skuteczne jest skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną wydłużające czas do progresji w porównaniu z samą kapecytabiną. Lapatyn b można również stosować w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (leczenie w Polsce nie refundowane). Połączenie lapatynibu z trastuzumabem u chorych z progresją podczas leczenia z udziałem trastuzumabu wydłuża czas przeżycia bez progresji i całkowity czas przeżycia w porównaniu z leczeniem wyłącznie lapatynibem (postępowanie w Polsce nie refundowane). Pertuzmab (humanizowane przeciwciało monoklonalne hamujące dimeryzację receptorów) dodany do chemioterapii I linii złożonej z docetakselu i trastuzumabu wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby. W Polsce nie jest obecnie refundowany. Trastuzmab-emtanzyna (TDM1), pierwszy preparat z grupy koniugatów leków cytotoksycznych i przeciwciał monoklonalnych, wydłuża czas do progresji i czas przeżycia całkowitego przy niższej toksyczności w porównaniu ze stosowaniem kapecytabiny i lapatynibu-w Polsce nie refundowany <i>Piśmiennictwo-Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok; rozdział Rak piersi J.Jassem, M.Krzakowski</i>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
 	<p><b>Leczenie przedoperacyjne:</b> tamoksifen lub inhibitor aromatazy u pacjentek z dodatnimi receptorami ER i PR – u około 50% uzyskuje się częściową regresję zmian. Wymaga kontynuacji przez 4-6-mies. – około 2000 chorych.</p> <p><b>Leczenie pooperacyjne:</b> u około 1500 kobiet stosowany jest a bo tamoksifen albo inhibitor aromatazy (anastrozol, letrozol, eksemesten). Ta terapia nie ma wpływu na przeżycie.</p> <p><b>Leczenie przerzutowego raka piersi:</b> lapatyn b w połączeniu z kapecytabiną – około 250 chorych.</p>	<p>„<b>Leczenie przedoperacyjne:</b> lapatyn b inhibitor HER1/HER2 Pertuzumab – jeśli nie będzie już badaniem III fazy (celem jest HER2), ale na razie nie ma leku.”</p> <p><b>Leczenie pooperacyjne:</b> trastuzumab nie może być zastąpiony żadnym innym lekiem.</p> <p><b>Leczenie przerzutowego raka piersi:</b> lapatyn b – celem molekularnym jest również HER2 i HER1, więc mimo, że jego działanie jest odwracalne to lepiej stosować trastuzumab.</p>	tamoksyfen	trastuzumab	<p>Leczenie przedoperacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trastuzumab,</li> <li>• antracykliny,</li> <li>• taksoidy.</li> </ul> <p>Leczenie pooperacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trastuzumab, może być w monoterapii,</li> </ul> <p>Leczenie przerzutowego raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trastuzumab,</li> <li>• tamoksifen.</li> </ul>
 	<p><b>Leczenie przedoperacyjne:</b> w guzach miejscowo zaawansowanych stosuje się chemioterapię z antracyklinami lub antracyklinami i taksanami. Podaje się te leki razem (6 cykli) lub sekwencyjnie (6-8 cykli). Jednak chore powinny otrzymywać chemioterapię razem z trastuzumabem. Wtedy stosuje się najpierw 3-4 cykle chemioterapii z antracyklinami, a następnie taksan z trastuzumabem. Leczenie samą chemioterapią jest mniej skuteczne i niewystarczające. W guzach operacyjnych st. II podanie leczenia przedoperacyjnego chemioterapii z trastuzumabem zamiast</p>	<p><b>Leczenie przedoperacyjne:</b> trastuzumab we wstrzyknięciach podskórnych w skojarzeniu z chemioterapią może zastąpić stosowaną samą chemioterapię, chociaż technologią do porównań powinna być chemioterapia z</p>	Najtańszą technologią w leczeniu raka piersi może być obecnie jedynie chemioterapia z pominięciem leczenia antyHER2, ale takie leczenie jest nieskuteczne, niewłaściwe i nie powinno być zalecane. Dlatego	<p><b>Leczenie przedoperacyjne:</b> najskuteczniejszym leczeniem jest leczenie skojarzone chemioterapią z trastuzumabem. Potwierdzają to wyniki badania NOAH, w którym wykazano wysoką skuteczność takiego leczenia u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi. Uzyskano istotny wzrost częstości pCR=40% w ramieniu chth+trastuzumab przy 20,7% dla samej chth. Opublikowane ostatnio wyniki tego badania po ponad 5-letniej obserwacji potwierdziły przewagę leczenia skojarzonego: HR dla EFS i dla trastuzumabu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii wyniósł</p>	<p><b>Leczenie przedoperacyjne:</b> wśród chorych w stadium miejscowego zaawansowania wyróżnia się chore „pierwotnie operacyjne” (T3N0-1M), „pierwotnie nieoperacyjne” (T4N0-2M0), w tym raka ie zapalnego lub każde TN2M0. U części chorych w stopniu T3N0-1M0 można zastosować pierwotne leczenie chirurgiczne. U większości chorych w tej grupie, podobnie jak u chorych w pierwotnie nieoperacyjnym stopniu IIIA i stopniu IIIB, pierwszym etapem leczenia jest jednak chemioterapia indukcyjna, która powinna trwać 4-6 miesięcy (w zależności od zastosowanego schematu). W indukcyjnej chemioterapii wykorzystuje się schematy używane w</p>




Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>pierwotnej operacji i leczenia uzupełniającego może poprawić wyniki leczenia, w tym zwiększyć liczbę zabiegów BCT.</p> <p><b>Leczenie pooperacyjne:</b> stosuje się chemioterapię uzupełniającą najczęściej z antracyklinami lub antracyklinami i taksanami w skojarzeniu z trastuzumabem (1 rok leczenia herceptyną). Ze względu na warunki programu lekowego samą chemioterapię bez antracyklin mogą otrzymać tylko chore pT1bN0 i/lub pT1aN0 (jeśli mają wskazania do leczenia uzupełniającego) albo chore wyjściowo IIIB/IIIC, które nie otrzymały chemioterapii i zostały zoperowane.</p> <p><b>Leczenie przerzutowego raka piersi:</b> u chorych z pierwotnym zaawansowaniem st. IV lub po leczeniu neo/adjuwantowym ale bez antracyklin, w przypadku rozsiewu w I rzucie stosowane są schematy zawierające antracykliny, ponieważ program lekowy wymaga poprzedniego zastosowania antracyklin przed zastosowaniem trastuzumabu z taksanem. Wyniki leczenia mogą być gorsze niż zastosowanie trastuzumabu w I rzucie z pominięciem antracyklin. U chorych z mniej agresywnym przebiegiem i dodatnimi receptorami ER, po menopauzie zarejestrowane jest połączenie trastuzumabu z inhibitorem aromatazy, nie uwzględnione jednak w programie lekowym. Chore IIIB/IIIC leczone wyjściowo chemioterapią i zoperowane w chwili rozsiewu powinny otrzymać lapatyn b z kapecytabiną, chociaż lapatyn b nie ma takiej rejestracji.</p>	<p>trastuzumabem, bo podawanie samej chemioterapii jest suboptymalne.</p> <p><b>Leczenie pooperacyjne:</b> obecnie stosowany jest trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią a następnie w monoterapii lub w monoterapii po zakończeniu chemioterapii. Trastuzumab dożylny mógłby zostać zastąpiony przez trastuzumab podskórny stopniowo u większości chorych.</p> <p><b>Leczenie przerzutowego raka piersi:</b> u wybranych chorych rozsianych, w dobrym stanie ogólnym i aktywnych, trastuzumab podskórny może zastąpić wlewy dożylnie.</p>	<p>technologią, do której należałoby porównywać koszt powinna być chemioterapia w skojarzeniu z herceptyną dożylną. Schematy chemioterapii byłyby takie same niezależnie od drogi podania herceptyny.</p>	<p>0,64. Wynik ten był znamieny statystycznie. W przytoczonym wyżej badaniu HannaH potwierdzono ponadto skuteczność trastuzumabu podskórnego w leczeniu przedoperacyjnym guzów większych niż 2 cm i miejscowo zaawansowanych, w tym raka zapalnego. Równoważne profile farmakokinetyczne formy dożylnej i podskórnej potwierdzają ich podobnie wysoką skuteczność.</p> <p><b>Leczenie pooperacyjne:</b> leczenie uzupełniające trastuzumabem zostało zarejestrowane na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych.</p> <p>W badaniu HERA porównywano leczenie herceptyną przez jeden rok lub dwa lata co trzy tygodnie do grupy obserwacji. Po czasie obserwacji o medianie wynoszącej 12 miesięcy współczynnik ryzyka (HR) dla czasu wolnego od objawów choroby (DFS) wynosił 0,54 na korzyść ramienia z herceptyną.</p> <p>W analizie końcowej przeprowadzonej po czasie obserwacji o medianie wynoszącej 8 lat wykazano, że roczne leczenie herceptyną wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka o 24% w porównaniu z obserwacją HR=0,76. Dwuletnia terapia herceptyną nie była skuteczniejsza w porównaniu z leczeniem prowadzonym przez 1 rok.</p> <p>W połączonej analizie badań NSABP-31 i NCCTG N9831 oceniono skuteczność leczenia herceptyną i paklitaksemem po poprzedniej chemioterapii AC. W badaniu NCCTG N9831 oceniono także sekwencyjne podawanie herceptyny do chemioterapii ACP. W zakresie czasu przeżycia bez choroby, dodanie herceptyny do chemioterapii paklitaksemem spowodowało 52% spadek ryzyka nawrotu choroby. Dane te zostały potwierdzone w kolejnej analizie po upływie</p>	<p>pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym, przy czym zaleca się schematy wielolekowe w udziale antracyklin i taksoidów. Nie jest wskazane „dzielenie” chemioterapii na okres przed i po zabiegu operacyjnym – w miarę możliwości pełny cykl leczenia chemioterapią należy podać bez niepotrzebnych przerw. U chorych z cechą HER2+skojarzenie chemioterapii z trastuzumabem zwiększa odsetek odpowiedzi (w tym całkowitych remisji patologicznych) i wydłuża czas przeżycia bez nawrotu choroby (leczenie takie nie jest obecnie refundowane w Polsce). U chorych z ekspresją ER/PgR należy zastosować uzupełniającą hormonoterapię według ogólnie przyjętych zasad, a u osób z cechą HER+ wskazane jest zastosowanie trastuzumabu przez 12 miesięcy (zgodnie z aktualnymi zasadami refundacji).</p> <p><b>Leczenie pooperacyjne:</b> według zaleceń z St. Gallen z 2013 roku decyzja o zastosowaniu pooperacyjnego leczenia systemowego i jego rodzaj zależy od biologicznego podtypu określonego na podstawie IHC. W typach „luminal B HER+ i HER2+ nie-luminalnym zaleca się stosowanie chemioterapii z trastuzumabem w guzach &gt;pT1b i/lub pN+. Stosowanie uzupełniającej chemioterapii z trastuzumabem u osób z cechą HER2+ zmniejsza dwukrotnie ryzyko nawrotu nowotworu w porównaniu z wyłączną chemioterapią. Zalecany czas stosowania trastuzumabu wynosi 12 miesięcy. W Polsce takie leczenie refundowane jest przy średnicy komponentu inwazyjnego guza powyżej 10 mm lub w przypadku przerzutów do pachowych węzłów chłonnych. W przypadku schematów zawierających antracykliny leczenie trastuzumabem można rozpocząć dopiero po ich ukończeniu. Zaleca się natomiast łączenie trastuzumabu z taksoidami gdyż takie postępowanie wydaje się skuteczniejsze np. schemat 4AC/4 paklitaksel + trastuzumab, docetaksel+karboplatyna+trastuzumab.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
				<p>średni 3,5-3,8 lat obserwacji. Potwierdzono również 37% spadek ryzyka zgonu.</p> <p>Końcowa wspólna analiza OS dla badań NSABP B-31 i NCCTG N9831 została przeprowadzona po wystąpieniu 707 zgonów. Leczenie ACPH spowodowało statystycznie istotną poprawę w OS wobec ACP: HR=0,64; p&lt;0,001. W 8-letniej obserwacji, wskaźnik przeżycia oszacowano na 86,9% w ramieniu CPH i 79,4% w ramieniu ACP. Zaktualizowano wyniki analizy DFS wykazały HR=0,61. W 8-letniej obserwacji wskaźnik przeżycia wolnego od choroby oszacowano na 77,2% w ramieniu ACPH, bezwzględna korzyść na 11,8% w porównaniu z ramieniem ACP.</p> <p>W badaniu BCIRG 006 porównywano połączenie leczenia herceptyną z docetakselem po chemioterapii AC lub w skojarzeniu z docetakselem i karboplatiną. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego – czasu przeżycia bez choroby – wykazano bezwzględną korzyść w odniesieniu do 3-letniego czasu przeżycia bez choroby 86,7% na korzyść ramienia AC-DH i 80,9% dla ramienia ACD oraz 85,5% na korzyść ramienia DCarbH, w porównaniu do 80,9% dla ramienia AC-D.</p> <p><b>Leczenie przerzutowego raka piersi:</b> Herceptyna była poddana badaniom klinicznym w monoterapii u pacjentów z HER2-dodatnim uogólnionym rakiem piersi, po jednym lub więcej niż jednym schematem chemioterapii oraz w skojarzeniu z cytostatykiem w I rzucie rozsiewu – np. z paklitakselem lub docetakselem.</p> <p>Uzyskano następujące wyniki dla monoterapii: ORR = 18%, medianaTTP = 3,2 m-ca, mOS =16,4 m-ca. Dla leczenia trastuzumabem z paklitakselem w porównaniu z samym</p>	<p><b>Leczenie przerzutowego raka piersi:</b> czynnikami, które decydują o wyborze sposobu leczenia u chorych w st. IV są: liczba, objętość i umiejscowienie przerzutów, obecność i nasilenie objawów związanych z nowotworem, czas wolny od nawrotu, dynamika zmian, przebyte wcześniejsze leczenie, stan sprawności, choroby współistniejące, stopień ekspresji receptora HER2 i receptorów ER/PgR. Nie należy stosować jednocześnie chT i hT. W przypadku cechy HER2+ wskazane jest kojarzenie chT (schematy niezawierające antracykliny) lub HTH (anastrozol lub letrozol) z leczeniem antyHER2 (zgodnie z aktualnymi zasadami refundacji). W leczeniu raka piersi z dodatnią cechą HER2 istotne jest stałe hamowanie szlaku sygnałowego HER2. Leczenie z udziałem trastuzumabu należy rozpocząć we wczesnym etapie uogólnienia raka piersi. Lek ten, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu, można stosować co 1 lub co 3 tygodnie. Stosowanie trastuzumabu z kolejną linią chemioterapii po wystąpieniu progresji wydłuża czas do kolejnej progresji. W Polsce leczenie trastuzumabem refundowane jest jednak wyłącznie do czasu wystąpienia progresji. U chorych, u których doszło do niepowodzenia leczenia po wcześniejszym stosowaniu antracyklin, taksoidów i trastuzumabu w chorobie przerzutowej, skuteczne jest skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną wydłużające czas do progresji w porównaniu z samą kapecytabiną. Dotychczas nie wykazano korzystnego wpływu lapatynibu na czas całkowitego przeżycia. Lapatynib można również stosować w skojarzeniu z inh bitorem aromatazy (leczenie w Polsce nie refundowane). Połączenie lapatynibu z trastuzumabem u chorych z progresją podczas leczenia z udziałem trastuzumabu wydłuża czas przeżycia bez progresji i całkowity czas przeżycia w porównaniu z leczeniem wyłącznie lapatynibem (postępowanie w Polsce nierefundowane).</p>




Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
				<p>paklitakselem: ORR 49% vs 17%, mTTP 7,1 m-ca vs 3,0 m-ce, mOS: 24,8 m-ca vs 17,9 m-ca. Dla leczenia docetakselem z trastuzumabem w porównaniu z samym docetakselem: ORR 61% vs 34%, mTTP 11,7 m-ca vs 6,1 m-ca, mOS: 31,2 m-ca vs 22,7 m-ca. Obecnie leczenie skojarzone trastuzumabem z chemioterapią w I rzucie jest najskuteczniejszym dostępnym leczeniem.</p> <p>W II rzucie leczenia, po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem w rozsiewie oraz chemioterapii z antracyklinami i taksanami, skuteczna jest terapia lapatyn bem z kapecytabiną.</p>	

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p><b>Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe).</b>  Obecnie w Polsce , zarówno we wczesnym raku piersi oraz w guzach miejscowo zaawansowanych stosowana jest chemioterapia wielolekowa na bazie antracyklin lub antracyklin i taksoidów. Jednak zgodnie ze standardami światowymi i europejskimi chore te powinny otrzymywać w ww zaawansowaniach również terapię anty-HER2. Leczenie samą chemioterapią z pominięciem trastuzumabu i w tej grupie jest suboptymalne i naraza te chore na większe ryzyko zgonu. Zgodnie z wynkami badań randomizowanych i wskazaniami rejestracyjnymi trastuzumab powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym chorych na HER2 dodatniego raka piersi.</p> <p><b>Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe)</b>  U chorych na HER2 dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu stosowana jest chemioterapia uzupełniająca oparta na antracyklinach lub antracyklinach i taksoidach w schematach wielolekowych lub sekwencyjnych. Program lekowy obowiązujący w Polsce warunkuje podawanie pooperacyjne trastuzumabu do zaawansowania wstępnego I-IIIa i czynników wysokiego ryzyka w materiale pooperacyjnym (cecha pN+ lub &gt;pT1c). Nie obejmuje ona chorych z guzami pT1b oraz leczenia pooperacyjnego chorych IIIB-IIIC, które po chemioterapii wstępnej uzyskały remisję i operacyjność. Leczenie pooperacyjne trastuzumabem w postaci dożyłnej trwa 1 rok. Wykluczenie opisanych powyżej grup chorych z możliwości leczenia trastuzumabem naraza je na zwiększone ryzyko zgonu</p>	<p>Komentarz eksperta do najtańszej technologii, który może wskazać technologię medyczną, która może być zastąpiona:  Odstąpienie od leczenia chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 lekami działającymi na ten receptor naraza te chore na większe ryzyko zgonu. Postępowanie takie należy uznać na nieetyczne i niezgodne z aktualną wiedzą medyczną. W Polsce taka sytuacja dotyczy chorych kwalifikowanych do leczenia przedoperacyjnego oraz takich, u których dojdzie do nawrotu z pominięciem antracyklin - I rzucie leczenia choroby uogólnionej. Jak już podkreślałem, jest to jednak leczenie suboptymalne, niezgodne z uznanymi</p>	<p>najtańsza technologia jaką jest chemioterapia lub hormonoterapia z pominięciem trastuzumabu jest zdecydowanie leczeniem niewłaściwym, suboptymalnym i nieetycznym. Technologia porównywalną powinno być więc leczenie skojarzone chemioterapią z trastuzumabem w postaci dożyłnej.</p>	<p>W leczeniu przedoperacyjnym chorych na HER2 dodatniego raka piersi raka miejscowo zaawansowanego i zapalnego najskuteczniejszym leczeniem jest leczenie skojarzone chemioterapią z trastuzumabem. (...) Leczenie uzupełniające z zastosowaniem trastuzumabu jest obecnie jedynym uznanym standardem postępowania w tej grupie chorych. (...) W II rzucie leczenia, po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem w rozsiewie i chemioterapii na bazie antracyklin i taksoidów, skutecznie jest też skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną lub stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z innym cytostatykiem.</p>	-

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p><b>Leczenie przerzutowego raka piersi</b></p> <p>W przypadku choroby uogólnionej program lekowy zaleca stosowanie chemioterapii w skojarzeniu z trastuzumabem po udokumentowanym niepowodzeniu (lub przy przeciwwskazaniach) schematów zawierających antracykliny. Oznacza to, że w przypadku pierwotnego zaawansowania w st.IV lub przebytego leczenia neo/adjuwantowego bez antracyklin, w chwili rozsiewu, w I rzucie stosowane są schematy zawierające antracykliny, a dopiero w kolejnym trastuzumab z cytostatykiem. Wyniki leczenia takich chorych mogą być gorsze niż rzeczywiste leczenie w I rzucie z pominięciem antracyklin (co rekomendują zalecenia światowe i ESMO oraz na co wskazują zapisy rejestracyjne dla trastuzumabu). Zgodnie z zapisem rejestracyjnym możliwe byłoby też zastosowanie w I rzucie, u chorych z mniej agresywnym przebiegiem i dodatnim stanem ER, po menopauzie trastuzumabu iv z inh bitorem aromatazy.</p> <p>[REDACTED]</p> <p>W sytuacji kiedy pacjentka była leczona przedoperacyjnie (zwykle IIIB i IIIC) antracyclinami ale nie dostawała trastuzumabu uzupełniająco może otrzymać w I linii rozsiewu trastuzumab z cytostatykiem. Należy jednak podkreślić, że u chorych tych, nie otrzymujących trastuzumabu uzupełniająco, szybciej dochodzi do rozsiewu niż gdyby były leczone trastuzumabem na wcześniejszym etapie choroby: przed- lub/i operacyjnie, a w części przypadków nie doszłoby do</p>	<p>praktykami i standardami światowymi oraz europejskimi. Zgodnie z wynikami licznych badań randomizowanych oraz zapisami rejestracyjnymi zapisami rejestracyjnymi, chore na HER2-dodatniego raka piersi powinny otrzymywać w leczeniu neoadjuwantowym chemioterapię w skojarzeniu z trastuzumabem z kontynuacją trastuzumabu po zabiegu do łącznego 1-rocznego czasu trwania terapii, natomiast w leczeniu I rzutu trastuzumab w skojarzeniu z cytostatykiem albo trastuzumab z inh bitorem aromatazy o ile wskazania medyczne na to pozwalają. W Polsce, wobec zapisów programu, w rzeczywistości część tych chorych leczona jest w II a nie w I rzucie co ma</p>			

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	uogólnienia procesu. Wystąpienie nawrotu raka jest bardzo niekorzystnym czynnikiem rokowniczym i pozbawia te chore szans na wyleczenie. Jeżeli chora na HER2 dodatniego raka piersi otrzymywała okołoperacyjnie chemioterapię z antracyklinami i trastuzumab w leczeniu pooperacyjnym, to –zgodnie z programem lekowym- w I linii rozsiewu może otrzymać lapatyn b z kapecytabiną.	wpływ na wyniki terapii i koszty leczenia powikłań u chorych w wyższych stadiach zaawansowania nowotworu. W leczeniu adjuwantowym stosowanie samej chemioterapii, która byłaby tu najtańsza, bez trastuzumabu( pod warunkiem braku przeciwwskazań), jest błędem w sztuce. Dlatego najtańsza technologia jaką jest chemioterapia lub hormonoterapia z pominięciem trastuzumabu jest zdecydowanie leczeniem niewłaściwym, suboptymalnym i nieetycznym. . Technologia porównywalną powinno być więc leczenie skojarzone chemioterapią z trastuzumabem w postaci dożylniej.			

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Brak odpowiedzi	Herceptin i.v.	Brak odpowiedzi	W leczeniu miejscowo zaawansowanego HER2+ raka piersi skojarzenie CTH z trastuzumabem zwiększa odsetek odpowiedzi (w tym całkowitych remisji patologicznych) i wydłuża czas przeżycia bez nawrotu choroby, w leczeniu zaawansowanego HER2+ raka piersi rekomendowaną opcją leczenia, z której chore odnoszą korzyści z leczenia jest trastuzumab w monoterapii, w skojarzeniu z chemioterapią (bez antracyklin) lub HTH.	Brak odpowiedzi

Źródło: opinie ankietowanych ekspertów klinicznych

Na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53) zebrano wszystkie interwencje refundowane w Polsce w leczeniu raka piersi (ICD-10 C.50). Ze względu na duże rozmiary szczegółowa tabela została umieszczona w Aneksie.

Poniżej przedstawiono podsumowanie refundowanych interwencji:

- w ramach programu lekowego 2 substancje dostępne są bezpłatnie dla pacjentów:; trastuzumab oraz lapatynib,
- w ramach chemioterapii 20 substancji dostępnych jest dla pacjenta bezpłatnie: Capecytabinum, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Docetaxelum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Etoposidum, Fluorouracilum, Fulvestrantum, Gemcitabinum, Ifosfamidum, Methotrexatum, Mitomycinum, Paclitaxelum, Tamoxifenum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum
- w ramach wykazu leków dostępnych na receptę (odpłatność dla pacjenta w zależności od leku) refundowane są: Anastrozolum, Exemestanum, Goserelinum, Letrozolum, Leuprorelinum, Medroxyprogesteronum.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy



Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną stosowania TRAS s.c. w populacji pacjentów z rakiem piersi HER2+ we wczesnym stadium lub z przerzutami.

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie badań wtórnych oceniających efektywność kliniczną TRAS i.v. (w tym [redacted]) w celu weryfikacji kompletności przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych. W wyniku dodatkowego wyszukiwania zidentyfikowano 5 przeglądów systematycznych: *Dent 2013*, *Moja 2012 (Cochrane Review)*, *Petrelli 2011*, *Valachis 2011* oraz *Chang 2010*. Wyszukiwanie potwierdziło kompletność przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych. Szczegółowy opis odnalezionych przeglądów zawarto w AKL wnioskodawcy.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline (przez PubMed), Cochrane Library, EMBASE (Embase.com oraz przez Ovid) oraz CRD (Center for Reviews and Dissemination). Przeszukano również rejestry badań klinicznych, strony zagranicznych agencji HTA, towarzystw naukowych w dziedzinie onkologii oraz listy referencyjne odnalezionych badań wtórnych.

Przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, FDA oraz URPL.



Selekcja odnalezionych doniesień została przeprowadzona w oparciu o predefiniowane kryteria niezależnie przez 2 analityków.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Wyszukiwanie dotyczące leczenia adjuwantowego</b>			
<b>Populacja</b>	chorzy z rakiem piersi HER2 "dodatniego" we wczesnym stadium (kwalifikujący się do leczenia adjuwantowego) lub z przerzutami	niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. badanie przeprowadzone na zdrowych mężczyznach, chorzy z rakiem piersi bez potwierdzonej nadekspresji lub amplifikacji genu HER2 lub z brakiem tych stanów	
<b>Interwencja</b>	trastuzumab w podaniu podskórnym w monoterapii lub w schemacie z chemioterapią, w dawce skoncentrowanej 600 mg/5 ml	inna niż wyżej wymieniona, np. trastuzumab w postaci wlewu dożylnego w różnych dawkach, jak również trastuzumab w podaniu podskórnym, ale w dawce określonej na podstawie masy ciała a nie w postaci skoncentrowanej dawki 600 mg/5 ml	Brak uwag
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- trastuzumab w podaniu dożylnym musi być podawany w jednym z dwóch schematów dawkowania: 1-tygodniowym (dawka nasycająca 4 mg/kg m.c., dawka podtrzymująca 2 mg/kg m.c.) lub 3 tygodniowym (dawka nasycająca 8 mg/kg m.c., dawka podtrzymująca 6 mg/kg m.c.);</li> <li>- trastuzumab podawany dożylnie w monoterapii (w przypadku porównania z trastuzumabem podawanym podskórnie w monoterapii);</li> <li>- trastuzumab podawany dożylnie w schemacie z chemioterapią (w przypadku porównania z trastuzumabem podawanym podskórnie w schemacie z chemioterapią);</li> <li>- brak komparatora w przypadku badań jednoramiennych</li> </ul>	inny niż wyżej wymieniony lub nie dotyczy w przypadku badań jednoramiennych dla ocenianej technologii medycznej	



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	nie zastosowano żadnego ograniczenia	nie zastosowano żadnego ograniczenia	Brak uwag
<b>Typ badań</b>	badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji), abstrakty konferencyjne przegląd systematyczny	opisy przypadków tzw. <i>case-series</i> , opracowania poglądowe	Brak uwag
<b>Inne kryteria</b>	publ kacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opubl kowane w postaci pełnego tekstu	publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski	Brak uwag
[REDACTED]			
<b>Populacja</b>	[REDACTED]	niewłaściwa populacja: rak piersi uogólniony (przerzuty do narządów odległych), rak piersi HER2 „ujemny”	Brak uwag
<b>Interwencja</b>	trastuzumab w podaniu podskórnym, stosowany w skojarzeniu (równocześnie lub sekwencyjnie) z chemioterapią, w dawce skoncentrowanej 600 mg/ 5 ml, [REDACTED]	[REDACTED]	Brak uwag
<b>Komparatory</b>	komparator główny: trastuzumab w podaniu dożylnym, stosowany w skojarzeniu (równocześnie lub sekwencyjnie) w schemacie z chemioterapią (taką samą jak w ramieniu ocenianej interwencji), w jednym z dwóch schematów dawkowania – co-tygodniowym (dawka nasycająca 4 mg/kg m.c., dawka podtrzymująca 2 mg/kg m.c.) lub 3 tygodniowym (dawka nasycająca 8 mg/kg m.c., dawka podtrzymująca 6 mg/kg m.c.), [REDACTED]	[REDACTED]	Brak uwag
<b>Punkty końcowe</b>	przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od choroby (EFS/DFS), przeżycie bez progresji (PFS), całkowita odpowiedź patologiczna (cPR), pełna całkowita odpowiedź patologiczna (total pCR), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), brak progresji choroby (co najmniej choroba stabilna), progresja choroby (PD), zdarzenia niepożądane (wszystkie raportowane).	[REDACTED]	Brak uwag
<b>Typ badań</b>	pierwotne badanie kliniczne z randomizacją (RCT), przegląd systematyczny	inna metoda alokacji do grup ocenianej interwencji i komparatora niż randomizacja	Brak uwag
<b>Inne kryteria</b>	badania opublikowane, w języku angielskim, polskim, francuskim lub niemieckim	dostępne jedynie abstrakty/ postery konferencyjne	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	jak w wyszukiwaniu pierwotnym (opis powyżej)	niewłaściwa populacja: jak w wyszukiwaniu pierwotnym (opis powyżej)	Brak uwag
Interwencja			Brak uwag
Komparatory			Brak uwag
Punkty końcowe	jak w wyszukiwaniu pierwotnym (opis powyżej)	-	Brak uwag
Typ badań	jak w wyszukiwaniu pierwotnym (opis powyżej)	jak w wyszukiwaniu pierwotnym (opis powyżej)	Brak uwag
Inne kryteria	jak w wyszukiwaniu pierwotnym (opis powyżej)	jak w wyszukiwaniu pierwotnym (opis powyżej)	Brak uwag

Źródło: AKL wnioskodawcy

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla populacji chorych stosujących TRAS w leczeniu adjuwantowym we wczesnym stadium raka piersi włączono:

- 1 badanie pierwotne z randomizacją – Hannah (publikacja *Ismael 2012* oraz niepublikowane dane z rejestru badań klinicznych [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)): TRAS s.c. vs TRAS i.v.
- jeden abstrakt konferencyjny dla badania PrefHer (*Pivot 2012*, *Pivot 2013* oraz dane z rejestru badań klinicznych): ocena preferencji chorych i satysfakcji personelu medycznego z podania TRAS s.c. vs TRAS i.v., wyniki przedstawione w analizie dodatkowej,
- odnaleziono także abstrakt konferencyjny dotyczący badania De Cock 2012: TRAS s.c. vs TRAS i.v. oceniającego potencjalną oszczędność czasu wynikających z różnicy w drodze podania, wyniki przedstawione w analizie dodatkowej,
- odnaleziono także 4 trwające badania, spełniające kryteria włączenia: *NCT01566721*, *NCT01926886*, *NCT01810393*, *NCT01875367*.

Nie odnaleziono badań porównujących badaną interwencję TRAS s.c. z wybranym komparatorem TRAS i.v. w leczeniu chorych na raka piersi z przerzutami.

- 1 badanie RCT HannaH (publikacja *Ismael 2012*):
- 5 RCT (7 publikacji) w analizowanym wskazaniu: ABCSG-24 (Steger 2013), H2269s (Chang 2010), MDACC (Buzdar 2007, Buzdar 2005), NOAH (Gianni 2010, Semiglazov 2011) i REMAGUS 02 (Piera 2010).

W poniższej tabeli przedstawiono opis badań włączonych do analizy wnioskodawcy.

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (z wykorzystaniem danych z AE wnioskodawcy, str. 56-69)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>HannaH 2012</b></p> <p><i>Ismael 2012, niepublikowane dane z rejestru badań klinicznych National Institute of Health (<a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>, NCT00950300)</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche</p>	<p>- badanie jeszcze nie zakończone, - randomizowane, - wieloośrodkowe, 102 ośrodki - międzynarodowe, - niezaślepienie, - badanie <i>non-inferiority</i> dla populacji <i>per protocol</i>, - Jadad 3/5 pkt, - okres obserwacji: 24 tygodnie leczenia neoadjuwantowego: 8 cykli (1 cykl = 3 tygodnie) leczenia TRAS s.c. lub TRAS i.v. w połączeniu z chemioterapią; 30 tygodni leczenia adjuwantowego: 10 cykli (1 cykl = 3 tygodnie) leczenia TRAS s.c. lub TRAS i.v. w monoterapii. Łącznie jest to 18 cykli, czyli 54 tygodnie (ok. 1 roku i 2 tygodni leczenia trastuzumabem); mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia dla grupy TRAS s.c.: 12,4 miesiąca (zakres: 0,3-20,4 miesiąca), dla grupy TRAS i.v.: 12,2 miesiąca (zakres 1-20,8 miesiąca)</p>	<p>W badaniu stosowano 24-tyg. neoadjuwantową chemioterapię w połączeniu z 8 3-tyg. cyklami trastuzumabu s.c. lub i.v.</p> <p>Po operacji stosowano adjuwantowe leczenie trastuzumabem s.c. lub i.v. w 10 cyklach (1 cykl = 3 tyg.)</p> <p>Schemat leczenia: terapię trastuzumabem w podaniu s.c. (dawka skoncentrowana 600mg/5ml, jako zastrzyk w udo podawany ręcznie ze stałą szybkością przez 5 minut) lub i.v. (dawka inicjująca- 8 mg/kg m.c., oraz dawki podtrzymujące 6 mg/kg m.c.) podawano pierwszego dnia każdego 3-tygodniowego cyklu, przez 8 cykli terapii [redacted] oraz 10 cykli terapii adjuwantowej [redacted]</p> <p>Następnie w obu grupach przeprowadzono operacyjne usunięcie guza, zgodnie z lokalną praktyką, po którym kontynuowano podawanie trastuzumabu s.c. lub i.v.</p> <p>Dotatkowo stosowano również leczenie uzupełniające w fazie adjuwantowej (radioterapię i hormonoterapię), zgodnie z lokalną praktyką.</p> <p>Okres leczenia został zaplanowany na 54 tygodnie, jednak nie wszystkie chore zakończyły leczenie. Nadal leczone są 144 chore w grupie TRAS i.v. i 141 chorych w grupie TRAS s.c.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chorzy (kobiety) w wieku powyżej 18 roku życia;</li> <li>- nowozdiagnozowany, nieprzerzutowy, pierwotny, inwazyjny gruczolakorak piersi (stadium I- IIIC), włączając guzy o średnicy co najmniej 1 cm, potwierdzone badaniem USG lub o średnicy co najmniej 2cm – na podstawie badania palpacyjnego, o histologicznie potwierdzonej HER2" dodatniego" (IHC: 3+ albo pozytywna hybrydyzacja in situ);</li> <li>- stan sprawności ECOG 0-1 przed włączeniem do badania;</li> <li>- przy najmniej 1 mierzalny guz w obrębie piersi lub węzłów chłonnych, zgodnie z kryteriami RECIST 1.0, z wyjątkiem zapalnego rak piersi;</li> <li>- frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) co najmniej 55%.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze występowanie inwazyjnego raka piersi (po tej samej stronie i/lub po stronie przeciwnej) potwierdzone na podstawie wywiadu;</li> <li>- obecność w przeszłości lub aktualnie złośliwych przerzutów, oprócz leczonego podstawnomórkowego i płaskonabłonkowego raka skóry i raka szyjki macicy in situ;</li> <li>- obecność przerzutów;</li> <li>- wcześniejsza terapia antracyklinami;</li> <li>- wcześniejsza terapia anty-HER2, terapia biologiczna lub immunoterapia;</li> <li>- poważne choroby serca;</li> <li>- ciąża lub laktacja.</li> </ul> <p>Źródło: NCT00950300, <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a></p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>N: 523 N TRAS s.c.:260 N TRAS i.v.: 263</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie na podstawie badania patomorfologicznego (ang. <i>pathological complete response</i>), oceniana po operacji pomiędzy 8. i 9. cyklem terapii (moment pomiaru dla tego punktu końcowego ustalony na podstawie NCT00950300);</li> <li>- stężenie trastuzumabu w surowicy krwi (farmakokinetyka) – pomiar stężenia trastuzumabu w surowicy krwi wykonywano 1. dnia w czasie od 1. do 13. cyklu podawania trastuzumabu (w badaniu wyn ki przedstawione tylko dla okresu sprzed operacji).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pełna całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie na podstawie badania patomorfologicznego (ang. <i>total pathological complete response</i>), oceniana po operacji pomiędzy 8. i 9. cyklem terapii (moment pomiaru dla tego punktu końcowego ustalony na podstawie NCT00950300);</li> <li>- obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response</i>), oceniana po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii (moment pomiaru dla tego punktu końcowego ustalony na podstawie NCT00950300);</li> <li>- czas do odpowiedzi na leczenie oceniany przed zakończeniem leczenia lub po około 12,2 lub 12,4 miesiącach [mediana] obserwacji po zakończeniu leczenia (okres ten został przyjęty na podstawie informacji zawartych w publikacji dotyczących czasu dla jakiego wstępnie analizowano dane);</li> <li>- stabilizacja choroby (mierzone po 2., 4., 6. i 8. cyklu leczenia);</li> <li>- progresja choroby (mierzone po 2., 4., 6. i 8. cyklu leczenia);</li> <li>- czas przeżycia wolny od zdarzenia (EFS, ang. <i>event-free survival</i>) i czas przeżycia</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
				<p>całkowitego (OS, ang. <i>overall survival</i>), ze względu na zbyt krótki okres obserwacji chorych nie został przedstawiony w publikacji – po zakończeniu leczenia przewidziany był 2 letni okres obserwacji, jednak z uwagi na dobre rokowania chorych dla osiągnięcia wyników OS i EFS rozpatrywane jest wydłużenie okresu obserwacji; wyniki dla tych punktów końcowych spodziewane są po 6 latach obserwacji;</p> <p>- immunogenność, określana na podstawie próbek krwi pobranych w 1. dniu 2., 5., 13. i 18. cyklu terapii i podczas wizyt kontrolnych w 3., 6., 12., 18. i 24. miesiącu okresu obserwacji po zakończeniu leczenia (po podaniu ostatniej dawki leku).</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u>: bezpieczeństwo w tym zgony, raportowane przez cały okres trwania leczenia czyli maksymalnie 54 tygodnie, na podstawie NCT00950300 stwierdzono, iż docelowo bezpieczeństwo będzie analizowane w czasie trwania badania.</p>
<b>Badanie włączone do analizy dodatkowej</b>				
<p><b>PrefHer</b></p> <p><i>Pivot 2012 (abstrakt konferencyjny), Pivot 2013</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie randomizowane, - <i>cross-over</i>, otwarte,</li> <li>- międzynarodowe, wieloośrodkowe: 75 ośrodków,</li> <li>- <i>superiority</i>,</li> <li>- brak opisu metody randomizacji,</li> <li>- brak zaślepienia,</li> <li>- Jadad 2/5 pkt</li> </ul>	<p><b>Interwencja badana A:</b> chorzy otrzymali w pierwszej kolejności trastuzumab s.c. podawany w dawce 600 mg/5ml przez 5 minut jako iniekcja podskórna co 3 tygodnie w cyklach 1.-4.; trastuzumab i.v. w dawce początkowej 8 mg/kg co 3 tygodnie (tylko chorzy, którzy nie rozpoczęli wcześniej terapii TRAS i.v.) a następnie w dawce podtrzymującej 6 mg/kg jako wlew dożylny trwający 30-90 minut w cyklach 5.-8.;</p> <p><b>Interwencja badana B:</b> chorzy w pierwszej kolejności otrzymali trastuzumab i.v. w dawce początkowej 8 mg/kg co 3 tygodnie (tylko chorzy, którzy nie rozpoczęli wcześniej terapii TRAS i.v.) a następnie w dawce podtrzymującej 6 mg/kg jako wlew dożylny trwający 30-90 minut w cyklach 1.- 4.; trastuzumab s.c. podawany był w dawce 600 mg/5ml przez 5 minut jako iniekcja podskórna co 3 tygodnie w cyklach 5.-8.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety w wieku przynajmniej 18 lat;</li> <li>- rak piersi z nadekspresją HER2;</li> <li>- brak dowodów na obecność szczytkowej, miejscowo nawrotowej bądź przerzutowej choroby po zakończeniu leczenia operacyjnego bądź chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej);</li> <li>- zakończenie chemioterapii adjuwantowej, radioterapia adjuwantowa może być stosowana w czasie trwania;</li> <li>- trwająca terapia lekiem Herceptin podawanym dożylnie z ukończonymi maksymalnie 10 cyklami z 18 cyklowej 3-tygodniowej terapii;</li> <li>- stan sprawności ECOG 0 lub 1;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- choroba złośliwa w historii, z wyjątkiem raka przewodowego in situ piersi, leczonego raka in situ szyjki macicy lub raka podstawnomórkowego, lub inne leczone zmiany złośliwe, które zostały wyleczone na okres przynajmniej 5 lat;</li> </ul>	<p>Oceniane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- preferencje chorych dotyczące zastosowania TRAS s.c. lub TRAS i.v.;</li> <li>- satysfakcja personelu medycznego z zastosowania TRAS s.c. lub TRAS i.v.</li> </ul> <p>Punkty końcowe, dla których nie opublikowano wyników końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- oszczędności wyników dotyczące zastosowania TRAS s.c. względem TRAS i.v.;</li> <li>- czas przeżycia wolny od zdarzenia (ang. <i>event-free survival</i>);</li> <li>- immunogenność.</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego;</li> <li>- nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby;</li> <li>- nieprawidłowe funkcjonowanie nerek;</li> <li>- ciężkie choroby sercowo-naczyniowe;</li> <li>- infekcje: HIV lub HBV lub HCV;</li> <li>- wcześniejsza maksymalna skumulowana dawka dokсорubicyny większa niż 360 mg/m<sup>2</sup> lub epirubicyny większa niż 720 mg/m<sup>2</sup> bądź równoważna.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> N=236 N TRAS s.c.-&gt; TRAS i.v.:117 N TRAS i.v.-&gt; TRAS s.c.: 119</p>	
<b>Badanie włączone do analizy</b>				
<p><b>ABCSG-24 (Steger 2013)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ABCSG, Amgen, Roche, Sanofi-Aventis, EBEWE</p>	<p>-kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, -typ IIA, -superiority, -wieloośrodkowe (międzynarodowe, 26 ośrodki, Austria), -pojedyncze zaślepienie, -ocena Jadad 3/5</p>	<p><b>TRAS i.v.</b> 8 mg/kg m.c. (dzień 1. cykl 1.) -&gt; 6 mg/kg m.c. (cykle 2-6); cykle co 3-tyg. + CTH ( ), jednoczesna z TRAS</p> <p><b>EPI</b> 75 mg/m<sup>2</sup>, <b>DXL</b> 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., 6 cykli co 3-tyg. albo (randomizacja)</p> <p><b>EPI</b> 75 mg/m<sup>2</sup>, <b>DXL</b> 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., 6 cykli co 3-tyg.</p> <p><b>CAP</b> 1000 mg/m<sup>2</sup> p.o., b.i.d., dni 1-14, co 3 tyg.</p> <p>Inne leki: premedykacja deksametazonem 4-8 mg w dniach 0-2; w ramach leczenia uzupełniającego wszystkie pacjentki otrzymywały G-CSF (pegfilgrastym 6 mg s.c. w dniu 2.); profilaktyka przeciwwymiotna: wg uznania badacza; postępowanie w przypadku toksyczności: zmiana dawki, leczenie podtrzymujące</p>	<p><u>Populacja:</u> Inwazyjny, nieuogólniony rak piersi, z wyłączeniem raka zapalnego (T4d) [w tym grupa chorych na raka HER2 "dodatniego"] Stan ogólny: WHO ≤2 LVEF &gt;50% dolnej granicy normy</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chorzy (kobiety) w wieku 18-70 lat,</li> <li>- histologicznie potwierdzony, biopsją gruboogłową, inwazyjny nowotwór piersi (za wyjątkiem T4d), kwalifikujący się do przedoperacyjnej chemioterapii,</li> <li>- stan sprawności wg WHO ≤2,</li> <li>- brak przerzutów odległych,</li> <li>- brak występowania wcześniej/ aktualnie innego nowotworu (wyjątki: leczony nieczerniakowy rak skóry lub rak szyjki macicy in situ),</li> <li>- prawidłowe wartości LVEF (&gt;50%) na 4 tygodnie przed przystąpieniem do badania</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zastoinowa niewydolność serca</li> <li>- niestabilna dławica piersiowa</li> <li>- zawał serca w ciągu ostatniego roku</li> <li>- niekontrolowane nadciśnienie/ arytmia</li> <li>- neuropatia ≥2 stopnia nasilenia</li> <li>- wcześniejsze miejscowe leczenie przedoperacyjne raka</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowita odpowiedź patologiczna [I-rzędowy punkt końcowy]</li> <li>- pełna całkowita odpowiedź patologiczna [analiza <i>post hoc</i>]</li> <li>- zajęcie pachowych węzłów chłonnych</li> <li>- zabieg oszczędzający</li> <li>- mastektomia</li> <li>- zdarzenia niepożądane, klasyfikowane wg kryteriów WHO - ocena czynności szpiku, nerek i wątroby</li> <li>- LVEF</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>piersi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jednoczesne leczenie kortykosteroidami, z wyjątkiem leczenia przewlekłego, rozpoczętego &gt;6 mies. przed włączeniem do badania, w niskiej dawce (<math>\leq 20</math> mg metyloprednizolonu lub równoważnej) lub wziewnego, w profilaktyce, leczeniu ostrych reakcji nadwrażliwości lub mdłości/wymiotów</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>██████████</p> <p>██████████</p>	
<p><b>H2269s (Chang 2010)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> NCI, Aventis, Genentech</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-kontrolowana próba kliniczna z randomizacją,</li> <li>-typ IIA,</li> <li>- superiority,</li> <li>- wieloośrodkowe (międzynarodowe, 4 ośrodki, USA),</li> <li>-brak zaślepienia,</li> <li>-ocena Jadad 2/5</li> </ul>	<p><b>TRAS i.v.</b> 4 mg/kg m.c. -&gt; 2 mg/kg m.c. (cykle 1-4), cotygodniowo + <b>CTH</b> (██████████), jednoczesna z TRAS</p> <p><b>DXL</b> 75 mg/m2 i.v. <b>CRB</b> AUC6 i.v. 4 cykle co 3 tyg.</p> <p>Inne leki: CTH (4 cykle co 3 tyg.) + TRAS i.v. (w ██████████ – kontynuacja leczenia przedoperacyjnego do 52 tyg.; w grupie ██████████ – 52 tyg. TRAS i.v. pooperacyjnie); Po ukończeniu CTH TRAS i.v. podawano w dawce 6 mg/kg co 3 tyg.</p>	<p><u>Populacja:</u> Inwazyjny, gruczolakorak piersi, stadium zaawansowania klinicznego T2-T4, każde N, M0 [w tym grupa chorych na raka HER2 "dodatniego"]. Stan ogólny: ECOG 0-2; LVEF w normie</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chorzy z potwierdzonym, histologicznie rakiem piersi &gt;5 cm (T2, T3 lub T4), z dowolnym stanem węzłów chłonnych, bez przerzutów odległych,</li> <li>- stan sprawności ECOG 0-2</li> <li>- wiek 18-80 lat</li> <li>- bezwzględna liczba neutrofilii &gt;1500/<math>\mu</math>l, płytek &gt;100000/<math>\mu</math>l, hemoglobina &gt;9 g/dl</li> <li>- próby wątrobowe &lt;górną granicy normy</li> <li>- kreatynina w surowicy &lt;2,0 mg/dl</li> <li>- LVEF (MUGA lub echokardiogram) w normie</li> <li>- stan HER2 określony badaniem FISH</li> <li>- ujemny wynik testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym</li> <li>- zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji u pacjentek przed menopauzą, niepoddanych chirurgicznej sterylizacji</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niepotwierdzony naciekający gruczolakorak piersi</li> <li>- dowody przerzutów odległych</li> <li>- inny nowotwór złośliwy (obecnie lub w poprzednich 5 latach), mogący wpływać na rozpoznanie lub ocenę raka piersi, z wyjątkiem leczonego z założeniem wyleczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź kliniczna [I-rzędowy punkt końcowy]:</li> <li>- całkowita</li> <li>- częściowa</li> <li>- stabilizacja choroby</li> <li>- marginalna</li> <li>- progresja choroby odpowiedź patologiczna [I-rzędowy punkt końcowy];</li> <li>- całkowita</li> <li>- niecałkowita przeżycie bez wznowy przeżycie całkowite</li> <li>- toksyczność wg kryteriów CTEP CTCAE, w tym:</li> <li>- stany ogólne</li> <li>- reakcje alergiczne</li> <li>- zaburzenia sercowo-naczyniowe</li> <li>- zaburzenia skóry</li> <li>- zaburzenia żołądkowo-jelitowe</li> <li>- zaburzenia hematologiczne</li> <li>- zaburzenia wątroby</li> <li>- zaburzenia nerek</li> <li>- zaburzenia neurologiczne</li> <li>- zaburzenia metaboliczne</li> <li>- zakażenia zgonu</li> </ul>



ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>nieczerniakowego raka skóry lub raka szyjki macicy in situ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze leczenie którymkolwiek z badanych leków</li> <li>- wcześniejsza RTH zajętej piersi</li> <li>- uczulenie na polisorbat lub olej rycynowy</li> <li>- aktywne zakażenie</li> <li>- współistniejąca choroba ograniczająca przeżycie, przy oczekiwanym dalszym trwaniu życia &lt;1 roku</li> <li>- istniejąca uprzednio neuropatia obwodowa &gt;2 st.</li> <li>- brak możliwości wyrażenia świadomej zgody</li> <li>- ciężarne, karmiące, kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące środków zapobiegania ciąży</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> N: 74 (HER2+:30)</p>	
<p><b>MDACC (Buzdar 2007, Buzdar 2005)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Genentech, Pfizer, Bristol Myers Squibb</p>	<p>-kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, -typ IIA, - superiority, -ocena Jadad 3/5, -- wielośrodkowe (międzynarodowe, 1 ośrodek, USA), -brak zaślepienia,</p>	<p><b>TRAS</b> i.v. 4 mg/kg m.c. (cykl 1.) -&gt; 2 mg/kg m.c. cotygodniowo (cykle 2-24) + <b>CTH</b> ( ) TRAS podawano przed CTH, w 1. cyklu 1 dzień przed infuzją PXL, od 2 cyklu w tym samym dniu co CTH, o ile w 1. cyklu nie wystąpiły zdarzenia niepożądane</p> <p><b>PXL</b> 225 mg/m<sup>2</sup> i.v. (w ciągłym, 24-godz. wlewie) 4 cykle co 3 tyg. -&gt; FEC: <b>FU</b> 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. – dzień 1. i 4., <b>EPI</b> 75 mg/m<sup>2</sup> – dzień 1., <b>CTX</b> 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. – dzień 1.; 4 cykle</p> <p>Inne leki: 5-letnia HTH (tamoksyfen lub anastrozol) u chorych na raka ER+ RTH – odpowiednio do zastosowanego leczenia operacyjnego i stadium zaawansowania choroby Premedykacja deksametazonem 20 mg p.o. 12-6 godz. przed PXL lub 20 mg i.v. 30 min. przed CTH; difenhydramina 50 mg i.v. i cymetydyna 300 mg i.v. 30 min. przed PXL; w przypadku wystąpienia neurotoksyczności 3 st. dawkę PXL zmniejszano o 50% w kolejnym cyklu; G-CSF podawano w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej, a w przypadku niewystarczającej skuteczności – dawki CTH zmniejszano o 20%; dawki leków zmniejszano o 20% w przypadku wystąpienia toksyczności narządowej innej niż mielosupresja</p>	<p><u>Populacja:</u> Inwazyjny rak piersi HER2 "dodatni" w stadium II-IIIa, z wyłączeniem raka zapalnego LVEF ≥45%</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Chorzy z histologicznie potwierdzonym, inwazyjnym, nie zapalnym rakiem piersi (stadium II-IIIa) Rak HER2 „dodatni” Prawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych (bezwzględna liczba granulocytów &gt;1500/μl, liczba płytek krwi &gt; 100000/μl) Prawidłowa czynność wątroby, bilirubina w normie Kreatynina w surowicy &lt;2,5 mg/ 100 ml Świadoma zgoda na udział w badaniu</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Niewyrównana zastoinowa niewydolność serca LVEF &lt;45%</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ( ) ( )</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź patologiczna [I-rzędowy punkt końcowy]:</li> <li>- całkowita</li> <li>- częściowa</li> <li>- progresja choroby - odpowiedź kliniczna:</li> <li>- całkowita</li> <li>- częściowa</li> <li>- progresja choroby - odpowiedź w badaniach obrazowych (mammografia, USG):</li> <li>- całkowita</li> <li>- częściowa</li> <li>- brak zmian</li> <li>- progresja choroby resztkowa choroba w obrębie piersi liczba dodatnich węzłów wznowa</li> <li>- przeżycie bez objawów choroby (<i>disease-free</i>)</li> <li>- zdarzenia niepożądane (klasyfikacja wg kryteriów NCI-CTC wersja 2.0.)</li> <li>- zgony związane z leczeniem</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>NOAH (Gianni 2010, Semiglazov 2011)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> La Roche</p>	<p>-kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, -typ IIA, - superiority, - wielośrodkowe (międzynarodowe, 27 ośrodków, USA), -brak zaślepienia, -ocena Jadad 3/5</p>	<p>w st. <math>\geq 3</math></p> <p><b>TRAS i.v.</b> 8 mg/kg m.c. (dawka nasycająca) -&gt; 6 mg/kg m.c. (10 cykli) co 3 tyg., w trakcie CTH (z możliwością podawania co 4 tyg., jednocześnie z CMF, odpowiednio do preferencji) + <b>CTH</b> (jak [redacted])</p> <p><b>DOX</b> 60 mg/m<sup>2</sup> i.v., <b>PXL</b> 150 mg/m<sup>2</sup> i.v. (3-godz. wlew) 3 cykle, co 3 tyg. -&gt; PXL 175 mg/m<sup>2</sup> 4 cykle, co 3 tyg. -&gt; CMF: <b>CTX</b> 600 mg/m<sup>2</sup>, <b>MTX</b> 40 mg/m<sup>2</sup>, <b>FU</b> 600 mg/m<sup>2</sup>; w dniach 1. i 8., 3 cykle, co 4 tyg.</p> <p>Inne leki: [redacted]</p> <p>pooperacyjne leczenie TRAS i.v.; 5-letnia HTH (tamoksyfen); RTH – u wszystkich pacjentek (jednocześnie z TRAS a bo odroczenie TRAS do zakończenia RTH – wg uznania badacza)</p> <p>Dawki CTH zmniejszono lub odraczano w przypadku wystąpienia istotnej klinicznie toksyczności 3-4 st. lub toksyczności niehematologicznej; TRAS wycofywano przejściowo, do czasu ustąpienia odwracalnej toksyczności niehematologicznej 3-4 st. (poza kardiologiczną) i przerywano w przypadku CHF lub spadku LVEF do poniżej 45% (potwierdzony w drugim pomiarze, po 3 tyg.); przy zmniejszeniu LVEF do 45-49% kontynuacja TRAS była możliwa jeśli całkowity spadek LVEF &lt;10% lub był przejściowy</p>	<p><u>Populacja:</u> Inwazyjny, miejscowo zaawansowany rak piersi, z uwzględnieniem raka zapalnego (T3N1 lub T4; każde T, N2 lub N3; każde T i przerzuty do nadobojczykowych węzłów chłonnych po stronie guza) [w tym grupa chorych na raka HER2 "dodatniego"] Obecność <math>\geq 1</math> zmiany o średnicy <math>\geq 2</math> cm w badaniu palpacyjnym (nie dotyczy raka zapalnego). Stan ogólny: ECOG 0-1 LVEF <math>\geq 55\%</math></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dorośli chorzy (kobiety)</li> <li>- histologicznie potwierdzony, miejscowo zaawansowany nowotwór piersi, zdefiniowany jako T3N1 lub T4 (inwazja skóry lub brodawki sutkowej, skórka pomarańczowa, inwazja ściany klatki piersiowej lub rak zapalny) lub każde T+N2 lub N3 lub każde T + jednoczesne obustronne zajęcie węzłów nadobojczykowych</li> <li>- rak HER2 „dodatni” (IHC: 3+ albo pozytywna hybrydyzacja in situ) – grupa do randomizowanej części badania</li> <li>- rak HER2 „ujemny” – równoległa kohorta (obserwacyjna część badania)</li> <li>- przynajmniej 1 mierzalny guz zgodnie z kryteriami RECIST (obecność <math>\geq 1</math> zmiany o średnicy <math>\geq 2</math> cm w badaniu palpacyjnym) lub zapalny rak piersi</li> <li>- prawidłowe funkcjonowanie wątroby, nerek, szp. ku kości</li> <li>- stan sprawności ECOG &lt;1</li> <li>- LVEF (MUGA lub echokardiogram) <math>\geq 55\%</math></li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obustronny rak piersi</li> <li>- przerzuty (inne niż w węzłach chłonnych, nadobojczykowych po stronie guza)</li> <li>- wcześniejsze leczenie inwazyjnego nowotworu złośliwego</li> <li>- wcześniejszy lub współistniejący nowotwór złośliwy inny niż podstawnokomórkowy rak skóry lub rak szyjki macicy in situ</li> <li>- ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>- stosowanie innych leków eksperymentalnych w ciągu 30 dni przed przystąpieniem do badania;</li> <li>- inne ciężkie schorzenia lub zaburzenia medyczne (np.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie wolne od choroby (<i>event-free</i>) [I-rzędowy punkt końcowy] odpowiedź patologiczna:</li> <li>- całkowita, w tkankach piersi</li> <li>- pełna całkowita (w piersi i pachowych węzłach chłonnych) odpowiedź kliniczna:</li> <li>- obiektywna</li> <li>- całkowita</li> <li>- częściowa</li> <li>- obiektywna u pacjentek operowanych</li> <li>- przeżycie całkowite</li> <li>- wznowa miejscowa</li> <li>- zdarzenia niepożądane:</li> <li>- ogółem</li> <li>- kardiologiczne</li> <li>- w 3/4 stopniu nasilenia (wg kryteriów NCI-CTC wersja 2.0.)</li> <li>- obniżenie LVEF</li> </ul>



ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			niewydolność serca NYHA ≥II)  <u>Liczebność grup:</u> [redacted] [redacted]	
<b>RETAGUS 02 (Pierga 2010)</b>  <u>Źródło finansowania:</u> PHdRC, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis	-kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, -typ IIA, -brak porównania międzygrupowego ze względu na deklarowaną niewystarczającą moc statystyczną, -wieloośrodkowe (międzynarodowe, 4 ośrodki, Francja), -pojedyncze zaślepienie, -ocena Jadad 3/5	<b>TRAS i.v. 8 mg/kg m.c. (1. infuzja) -&gt; 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle), co 3 tyg. + CTH ( [redacted] )</b> TRAS podawano jednocześnie z DXL  EPI 75 mg/m <sup>2</sup> i.v., CTX 750 mg/m <sup>2</sup> i.v. 4 cykle, co 3 tyg. -> DXL 100 mg/m <sup>2</sup> 4 cykle, co 3 tyg.  Kontynuacja TRAS i.v. w grupie CTH+TRAS i.v., do dopełnienia liczby 18 infuzji; w [redacted] 18 infuzji TRAS i.v. (co 3 tyg.) pooperacyjnie; Pooperacyjna CTH – w zależności od praktyki w danym ośrodku, u pacjentek z resztkowymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych: schematy oparte na kombinacji FU i VRB (4 cykle); HTH (tamoksyfen lub inh bitor aromatazy) - u wszystkich pacjentek z rozpoznaniem raka hormonowrażliwego	<u>Populacja:</u> inwazyjny, nieuogólniony rak piersi (stadium II i III), z uwzględnieniem raka zapalnego Rak niekwalifikujący się do zabiegu oszczędzającego (centralnie położony guz o średnicy >3 cm) lub obecność czynników ryzyka stanowiących wskazanie do przedoperacyjnego leczenia systemowego LVEF >50%  <u>Kryteria włączenia:</u> - chorzy w wieku 18-65 lat (kobiety) - histologicznie potwierdzony, inwazyjny rak piersi bez przerzutów odległych (stadium II i III; T1c-T4, N0-N1, M0), niekwalifikujący się do zabiegu oszczędzającego lub obecność czynników ryzyka stanowiących - wskazanie do przedoperacyjnego leczenia systemowego (np. N2-N3, szybkie tempo wzrostu guza), w tym rak zapalny - dostępność mrożonych skrawków tkankowych guza do badań molekularnych -brak nowotworu złośliwego w wywiadzie, oprócz leczonego raka szyjki macicy in situ lub nieczerniakowego raka skóry - brak obustronnego raka piersi i przerzutów odległych - LVEF ≥50% (MUGA lub USG) - Stan HER2+ (IHC3+ lub IHC2+/FISH+)  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - płeć męska - wcześniejsze leczenie raka piersi - przeciwwskazania do stosowania leków podawanych w badaniu - rak piersi w stadium IV  <u>Liczebność grup:</u> [redacted] [redacted]	- odpowiedź patologiczna [I-rzędowy punkt końcowy] - odpowiedź kliniczna: - obiektywna - całkowita przeżycie bez objawów choroby ( <i>disease-free</i> ) - tolerancja leczenia - toksyczność związana z leczeniem - obniżenie LVEF -zgonu związane z leczeniem - niespodziewane nagłe ciężkie zdarzenia niepożądane

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakość badań randomizowanych włączonych do analizy wnioskodawcy oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości Jadad:

- 1 badanie pierwotne z randomizacją – Hannah (publikacja *Ismael 2012* oraz niepublikowane dane z rejestru badań klinicznych [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)): TRAS s.c. vs TRAS i.v. – Jadad 3/5
- 5 RCT (7 publikacji) [redacted] w analizowanym wskazaniu:
  - ABCSG-24 (Steger 2013) – Jadad 3/5,
  - H2269s (Chang 2010) – Jadad 2/5,
  - MDACC (Buzdar 2007, Buzdar 2005) – Jadad 3/5,
  - NOAH (Gianni 2010, Semiglazov 2011) – Jadad 3/5
  - REMAGUS 02 (Pierga 2010) – Jadad 3/5.

Należy zaznaczyć, iż żadna z 596 chorych w badaniu *HannaH* nie ukończyła jeszcze zaplanowanego na 2 lata po zakończeniu leczenia okresu obserwacji. Mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia dla chorych, które zakończyły leczenie w grupie TRAS s.c. wynosiła 12,4 miesiąca (zakres: 0,3-20,4 miesiąca), w grupie TRAS i.v. 12,2 miesiąca (zakres 1-20,8 miesiąca).

Badanie *PrefHer* było badaniem *cross-over*, i zostało opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego. W badaniu nie podano danych jednostkowych przez co obliczenie różnic między grupami było niemożliwe.

Uwzględnione w ramach zestawienia pośredniego [redacted] przeprowadzono na podstawie 5 badań, w których nie zastosowano podwójnego zaślepienia (w 2 z nich przeprowadzono częściowo zaślepioną ocenę wyników), jedno z badań zostało przedwcześnie przerwane, ze względu na wykazanie istotnej przewagi skuteczności interwencji z trastuzumabem w analizie *interim*, a w jednym z badań nie opisano metody randomizacji, co dodatkowo obniżyło ocenę jego wiarygodności.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy dla populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi w leczeniu adjuwantowym przedstawiono wyniki pojedynczych badań.

[redacted]

Poniżej przedstawiono główne ograniczenia analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę:

- analiza skuteczności i bezpieczeństwa TRAS s.c. została oparta na jednym niezaslepionym RCT,

- brak badań dla populacji pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HER2 "+",
- brak ostatecznych wyników badania HannaH,

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono:

wyniki badania HannaH dla porównania TRAS s.c. z TRAS i.v. w leczeniu wczesnego raka piersi

- 

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

#### Wyniki porównania TRAS s.c. z TRAS i.v. w leczeniu wczesnego raka piersi - HannaH

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki badania *HannaH* dla punktów końcowych dla populacji *per-protocol* oraz dla populacji ITT w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności na podstawie wyników badania *HannaH* dla populacji PP (na podstawie AKL str. 73-74)

Punkt końcowy	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	non-inferiority
	n (%)	N	n (%)	N			
Całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie*	118 (45,4)	260	107 (40,7)	263			
Pełna całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie*	102 (39,2)	260	90 (34,2)	263			
Obiektywna odpowiedź na leczenie (oceniana po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii, wyniki dla populacji z mierzalnym guzem na początku badania)	225 (87,2)	258	231 (88,8)	260			
Całkowita odpowiedź na leczenie (oceniana po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii, wyniki dla populacji z mierzalnym guzem na początku badania)	56 (21,7)	258	55 (21,2)	260			
Częściowa odpowiedź na leczenie (oceniana po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii, wyniki dla populacji z mierzalnym guzem na początku badania)	169 (65,5)	258	176 (67,7)	260			
Stabilizacja choroby (oceniana po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii, wyniki dla populacji z mierzalnym guzem na początku badania)	16 (6,2)	258	10 (3,8)	260			
Progresja choroby (oceniana po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii, wyniki dla populacji z mierzalnym guzem na początku badania)	6 (2,3)	258	5 (1,9)	260			
Brak danych, brak oceny odpowiedzi na leczenie (oceniana po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii, wyniki dla populacji z mierzalnym guzem na początku badania) dla populacji PP	11 (4,3)	258	14 (5,4)	260			

\*na podstawie badania patomorfologicznego ocenianego po operacji pomiędzy 8. a 9. cyklem terapii

\*\* w przypadku wyników dla populacji PP dla punktu końcowego pCR dolna granica przedziału ufności jest wyższa niż przyjęta minimalna wartość -12,5%, zatem terapia TRAS s.c. jest nie mniej skuteczna niż TRAS i.v.

\*\*\*w badaniu nie podano granicznej wartości, na podstawie której można wykazać hipotezę *non-inferiority*. Zdecydowano, że zostanie oceniona istotność statystyczna dla różnicy pomiędzy ocenianymi lekami. Brak istotnych statystycznie różnic można interpretować jako wykazywanie, że TRAS s.c. jest nie mniej skuteczny od TRAS i.v. Wnioskowanie to uznano za zasadne, gdyż dolna granica przedziału ufności jest wyższa niż przyjęta dla pCR minimalna wartość -12,5%.

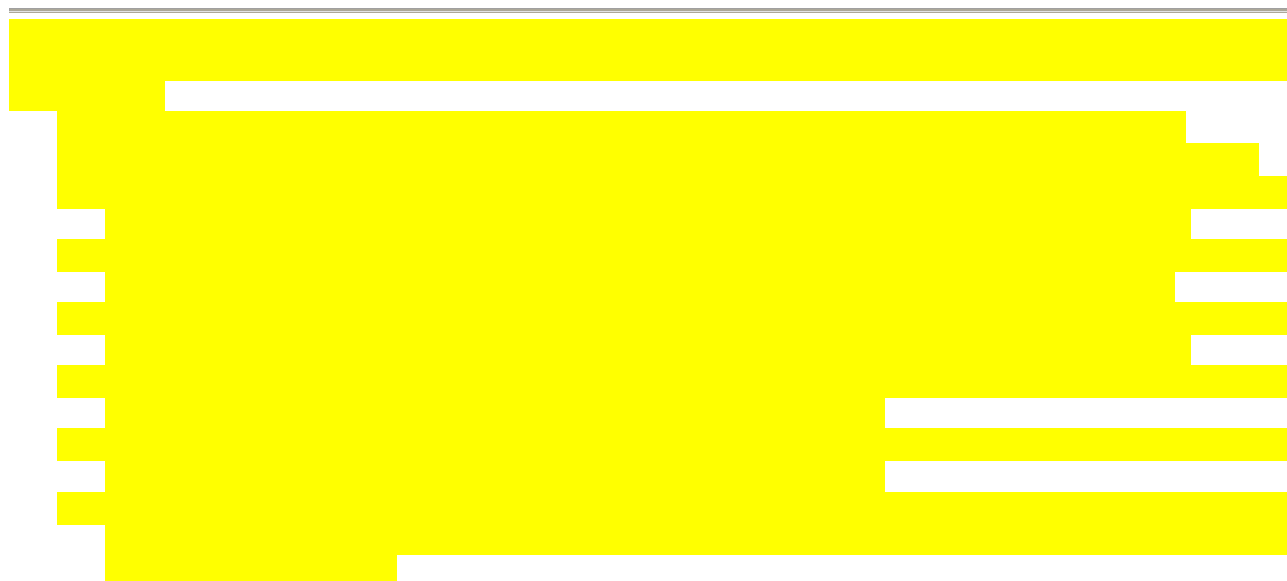


Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności na podstawie wyników badania Hannah dla populacji ITT – analiza wrażliwości wyników badania dla populacji PP

Punkt końcowy	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	non-inferiority
	n (%)	N	n (%)	N			
Całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie*	124 (42,2)	294	111 (37,4)	297			

\* na podstawie badania patomorfologicznego ocenianego po operacji pomiędzy 8. a 9. cyklem terapii



Tabela 18. Czas do odpowiedzi na leczenie na podstawie wyników badania Hannah

Punkt końcowy	TRAS s.c.		TRAS i.v.		MD (95% CI)
	Mediana [tyg.] (SD)	Liczba chorych	Mediana [tyg.] (SD)	Liczba chorych	
Czas do odpowiedzi na leczenie	6 (5,5)	225	6 (6,5)	231	

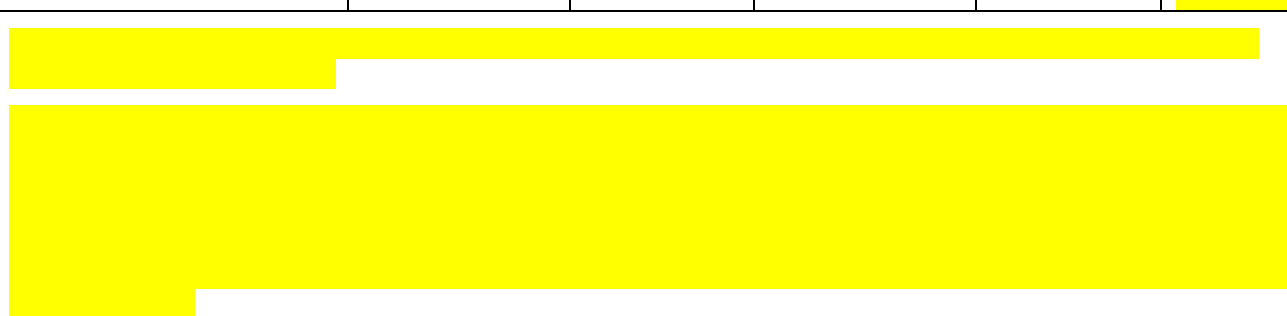


Tabela 18. Pierwszorzędowy punkt końcowy C<sub>trough</sub> i pozostałe parametry farmakokinetyczne badania Hannah; TRAS s.c. vs TRAS i.v.

Punkt końcowy	TRAS s.c.		TRAS i.v.		
	średnia (SD)	Liczba chorych	średnia (SD)	Liczba chorych	
C <sub>trough</sub> - stężenie leku we krwi przed zmianą terapii w trakcie 8. cyklu chemioterapii neoadjuwantowej [µg/ml]					

Punkt końcowy	TRAS s.c.		TRAS i.v.		[Redacted]
	średnia (SD)	Liczba chorych	średnia (SD)	Liczba chorych	
<b>Pozostałe parametry farmakokinetyczne</b>					
<b>C<sub>max</sub></b> (stężenie maksymalne) w cyklu 7. [µg/ml] (SD)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>T<sub>max</sub></b> *(czas do stężenia maksymalnego) w cyklu 7. [dni]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>AUC**</b> 0-21 dni (pole pod krzywą zmian stężenia leku w czasie) [µg/ml×dni]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

\* czas, mierzony od chwili podania leku, po którym jego stężenie we krwi osiąga wartość maksymalną, \*\*miara ilości leku, jaka dociera do krążenia ogólnego

Tabela 18. Pozostałe parametry farmakokinetyczne badania Hannah [Redacted]; TRAS s.c. vs TRAS i.v.

Punkt końcowy	TRAS s.c.		TRAS i.v.		[Redacted]
	n (%)	Liczba chorych	n (%)	Liczba chorych	
Chorzy z ponad 20 µg/ml leku we krwi w trakcie 8. cyklu chemioterapii neoadjuwantowej	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

<sup>1</sup> Dokument CPMP/EWP/482/99 Points to consider on switching between superiority and non-inferiority  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003658.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003658.pdf) (data dostępu 5.05.2014 r.)



---

**Dodatkowe wyniki badania PrefHer dotyczące oceny preferencji i satysfakcji z zastosowania TRAS s.c. vs TRAS i.v.**

Na podstawie badania PrefHer możliwe było dokonanie oceny preferencji i satysfakcji z zastosowania TRAS s.c. vs TRAS i.v. W analizie wnioskodawcy przedstawiono szczegółowe wyniki badania PrefHer, poniżej przedstawiono natomiast najważniejszy z nich:

- w grupie 236 pacjentów przyjmujących TRAS zarówno s.c., jak i i.v., 91,5% z nich jako terapię preferowaną wybrało TRAS s.c. [redacted]

Wyniki analizowano również dla różnych podgrup w zależności od stosowanej pierwszej terapii. We wszystkich podgrupach pacjenci preferowali TRAS s.c. [redacted]

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie danych z badania HannaH z okresu leczenia trwającego 54 tygodnie (obejmującego fazę neoadjuwantową oraz adjuwantową) oraz [redacted]

Wnioskodawca zaznaczył, iż należy wziąć pod uwagę fakt, iż część chorych w badaniu HannaH nadal jest leczona i wyniki nie są ostateczne. [redacted]



Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa, na podstawie badania Hannah (terapia neoadjuwantowa i adjuwantowa)

Badanie	Punkt końcowy	Grupa badana		Grupa kontrolna		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zgony</b>								
HannaH	Działania niepożądane prowadzące do zgonu	2 (0,7)	297	0 (0,0)	298			
H2269s		-	15	-	15			
MDACC		-	23	-	19			
REMGUS 02		-	62	-	58			
HannaH	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	1 (0,3)	297	1 (0,3)	298			
ABCSG-24	Zgony	-	21	-	25			
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>								
HannaH	Chorzy z co najmniej 1 zdarzeniem niepożądanym w dowolnym stopniu nasilenia	289 (97,3)	297	280 (94,0)	298			
	Chorzy z co najmniej 1 zdarzeniem niepożądanym o ciężkim nasileniu (stopnie 3-5)	154 (51,9)	297	155 (52,0)	298			
	<b>Chorzy z co najmniej 1 ciężkim zdarzeniem niepożądanym</b>	<b>62 (20,9)</b>	<b>297</b>	<b>37 (12,4)</b>	<b>298</b>			
NOAH	Zdarzenia niepożądane ogółem	113 (98,3)5	111	113 (100)	113			
REMGUS 02	Ciężkie nieoczekiwane zdarzenia niepożądane	-	62	-	58			
ABCSG-24	<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>	<b>I. zdarzeń 35</b>	<b>21</b>	<b>I. zdarzeń 18</b>	<b>25</b>			
	Zdarzenia niepożądane 3-4 st.	-	21	-	25			
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>								
HannaH	Zakażenie i zarażenia pasożytnicze ogółem – ciężkie ZN	24 (8,1)	297	13 (4,4)	298			
	Zapalenie tkanki łącznej – ciężkie ZN wyst. u co najmniej 2 chorych	2 (0,7)	297	0 (0,0)	298			
	Zakażenie i zarażenia pasożytnicze ogółem – w co najmniej 3. st. nasilenia	20 (6,7)	297	15 (5,0)	298			
	Zapalenie tkanki łącznej - w co najmniej 3. st. nasilenia	3 (1,0)	297	0 (0,0)	298			
ABCSG-24	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze 3 st. występujące u >5 pacjentek	I. zdarzeń 3	21	I. zdarzeń 3	25			
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze 4 st. występujące u >5 pacjentek	I. zdarzeń 0	21	I. zdarzeń 0	25			
	Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze występujące u >2 pacjentek	I. zdarzeń 3	43	I. zdarzeń 3	48			

Badanie	Punkt końcowy	Grupa badana		Grupa kontrolna		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
NOAH	Infekcje 3-4 st.	0	115	0	113			
MDACC	Infekcje nie neutropeniczne	7 (30,4)	23	4 (21,1)	19			
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego – ciężkie ZN</b>								
HannaH	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	21 (7,1)	297	19 (6,4)	298			
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego – ciężkie ZN występujące wśród co najmniej 2 chorych</b>								
HannaH	Gorączka neutropeniczna	13 (4,4)	297	10 (3,4)	298			
	Neutropenia	7 (2,4)	297	9 (3,0)	298			
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego – ZN w co najmniej 3. st. nasilenia wyst. wśród co najmniej 1% chorych</b>								
HannaH	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	105 (35,4)	297	110 (36,9)	298			
	Neutropenia	86 (29,0)	297	99 (33,2)	298			
	Leukopenia	12 (4,0)	297	17 (5,7)	298			
	Gorączka neutropeniczna	17 (5,7)	297	10 (3,4)	298			
	Granulocytopenia	4 (1,3)	297	6 (2,0)	298			
	Niedokrwistość	1 (0,3)	297	3 (1,0)	298			
	Neutropenia	131 (44,1)	297	138 (46,3)	298			
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>								
ABCSG-24	Zaburzenia krwi i układu chłonnego 3 st., występujące u >5 pacjentek	I. zdarzeń 18	21	I. zdarzeń 26	25			
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego 4 st., występujące u >5 pacjentek	I. zdarzeń 14	21	I. zdarzeń 11	25			
	Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego występujące u >2 pacjentek	I. zdarzeń 5	43	I. zdarzeń 2	48			
NOAH	Neutropenia 3-4 st.	3 (2,6)	115	5 (4,4)	113			
REMagUS 02 /EC/	Neutropenia 3 st.	16 (25,8)	62	16 (27,6)	58			
REMagUS 02 /DXL/		9 (14,5)	62	9 (15,5)	58			
MDACC	<b>Neutropenia 4 st.</b>	<b>21 (91,3)</b>	<b>23</b>	<b>11 (57,9)</b>	<b>19</b>			
REMagUS 02 /EC/		16 (25,8)	62	22 (37,9)	58			
REMagUS 02 /DXL/		28 (45,2)	62	19 (32,8)	58			

Badanie	Punkt końcowy	Grupa badana		Grupa kontrolna		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
REMAGUS 02 /EC/	Neutropenia 1 i 2 st.	22 (35,5)	62	12 (20,7)	58			
REMAGUS 02 /DXL/		5 (8,0)	62	6 (10,4)	58			
NOAH	Gorączka neutropeniczna 3-4 st.	2 (1,7)	115	2 (1,8)	113			
REMAGUS 02 /EC/		5 (8,1)	62	3 (5,2)	58			
REMAGUS 02 /DXL/		11 (17,7)	62	7 (12,0)	58			
MDACC	Gorączka neutropeniczna	8 (34, 8)	23	8 (42,1)	19			
	Gorączka neutropeniczna wymagająca hospitalizacji	3 (13,0)	23	1 (5,3)	19			
	Infekcje neutropeniczne	5 (21,7)	23	3 (15,8)	19			
	Zmniejszenie dawek chemioterapii w wyniku neutropenii	10 (43,5)	23	5 (26,3)	19			
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania – ZN w co najmniej 3. st. nasilenia wyst. wśród co najmniej 1% chorych</b>								
HannaH	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	3 (1,0)	297	8 (2,7)	298			
	Hiperglikemia	2 (0,7)	297	3 (1,0)	298			
ABCSG-24	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania 3 st., występujące u >5 pacjentek	l. zdarzeń 1	21	l. zdarzeń 2	25			
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania 4 st., występujące u >5 pacjentek	l. zdarzeń 0	21	l. zdarzeń 1	25			
<b>Zaburzenia układu nerwowego – ciężkie ZN</b>								
HannaH	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	3 (1,0)	297	0 (0,0)	298			
ABCSG-24	Zaburzenia układu nerwowego 3 st., występujące u >5 pacjentek	l. zdarzeń 2	21	l. zdarzeń 2	25			
	Zaburzenia układu nerwowego 4 st., występujące u >5 pacjentek	l. zdarzeń 0	21	l. zdarzeń 0	25			
	Ciężkie zaburzenia układu nerwowego, występujące u >2 pacjentek	l. zdarzeń 0	43	l. zdarzeń 1	48			
<b>Zaburzenia serca</b>								
HannaH	Zaburzenia serca ogółem – ciężkie ZN	4 (1,3)	297	2 (0,7)	298			
	Zastoinowa niewydolność serca klasa NYHA II	2 (0,7)	297	0 (0,0)	298			
	Zastoinowa niewydolność serca klasa NYHA III i IV	0 (0,0)	297	0 (0,0)	298			
	Spadek frakcji wyrzutowej lewej komory serca	7 (2,4)	297	6 (2,1)	298			
Liczne szczegółowe wyniki RCT dla punktu końcowego zaburzeń serca						zamieszczone są w AKL wnioskodawcy.		
<b>Zaburzenia naczyniowego ogółem</b>								

Badanie	Punkt końcowy	Grupa badana		Grupa kontrolna		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
HannaH	Zaburzenia naczyniowe ogółem – ciężkie ZN	3 (1,0)	297	1 (0,3)	298			
ABCSG-24	Ciężkie zaburzenia naczyniowe, występujące u >2 pacjentek	l. zdarzeń 1	43	l. zdarzeń 0	48			
<b>Zaburzenia naczyniowego w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych</b>								
HannaH	Zaburzenia naczyniowe ogółem	11 (3,7)	297	6 (2,0)	298			
	Nadciśnienie	5 (1,7)	297	1 (0,3)	298			
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – ciężkie ZN</b>								
HannaH	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	4 (1,3)	297	0 (0,0)	298			
NOAH	Zapalenie płuc 3-4 st.	1 (0,9)	115	0 (0,0)	113			
ABCSG-24	Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, występujące u >2 pacjentek	l. zdarzeń 3	43	l. zdarzeń 0	48			
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – ciężkie ZN występujące wśród co najmniej 2 chorych</b>								
HannaH	Odoskrzelowe zapalenie płuc	1 (0,3)	297	2 (0,7)	298			
	Wysięk opłucnowy	2 (0,7)	297	0 (0,0)	298			
	Zapalenie migdałków	3 (1,0)	297	0 (0,0)	298			
	Zapalenie płuc	1 (0,3)	297	2 (0,7)	298			
	Zatorowość płucna	2 (0,7)	297	0 (0,0)	298			
<b>Zaburzenia żołądka i jelit – ciężkie ZN</b>								
HannaH	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	2 (0,7)	297	4 (1,3)	298			
<b>Liczne szczegółowe wyniki RCT dla punktu końcowego zaburzeń żołądka i jelit zamieszczone są w AKL wnioskodawcy.</b>								
<b>Zaburzenia żołądka i jelit – ZN w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych</b>								
HannaH	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	17 (5,7)	297	19 (6,4)	298			
	Biegunka	8 (2,7)	297	8 (2,7)	298			
	Nudności	4 (1,3)	297	4 (1,3)	298			
	Wymioty	2 (0,7)	297	6 (2,0)	298			

Badanie	Punkt końcowy	Grupa badana		Grupa kontrolna		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
	Zapalenie jamy ustnej	3 (1,0)	297	1 (0,3)	298			
<b>Zaburzenia żołądka i jelit – ZN w dowolnym stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 25% chorych w dowolnej grupie</b>								
HannaH	Biegunka	100 (33,7)	297	109 (36,6)	298			
	Nudności	144 (48,5)	297	145 (48,7)	298			
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – ZN w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych</b>								
HannaH	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	7 (2,4)	297	12 (4,0)	298			
	Łysienie	4 (1,3)	297	6 (2,0)	298			
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – ZN w dowolnym stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 25% chorych w dowolnej grupie</b>								
HannaH	Łysienie	186 (62,6)	297	187 (62,8)	298			
Liczne szczegółowe wyniki RCT dla punktu końcowego zaburzeń skóry i tkanki podskórnej zamieszczone są w AKL wnioskodawcy.								
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej – ZN w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych</b>								
HannaH	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	6 (2,0)	297	6 (2,0)	298			
	Ból pleców	1 (0,3)	297	3 (1,0)	298			
	Ból kości	3 (1,0)	297	0 (0,0)	298			
NOAH	Bóle stawów 3-4 st.	0 (0,0)	115	3 (2,7)	113			
	Bóle mięśni 3-4 st.	1 (0,9)	115	1 (0,9)	113			
	Neuropatia obwodowa 3-4 st.	1 (0,9)	115	2 (1,8)	113			
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi – ZN w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych</b>								
HannaH	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	12 (4,0)	297	12 (4,0)	298			
	Nieregularne miesiączki	5 (1,7)	297	7 (2,3)	298			
	Brak miesiączki	3 (1,0)	297	4 (1,3)	298			
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – ciężkie ZN</b>								
HannaH	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	4 (1,3)	297	0 (0,0)	298			
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – ZN w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych</b>								

Badanie	Punkt końcowy	Grupa badana		Grupa kontrolna		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
HannaH	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	8(2,7)	297	11 (3,7)	298			
	Zmęczenie	1 (0,3)	297	5 (1,7)	298			
	Astenia	1 (0,3)	297	4 (1,3)	298			
<b>Liczne szczegółowe wyniki RCT dla punktu końcowego zaburzeń ogólne i stany w miejscu podania zamieszczone są w AKL wnioskodawcy.</b>								
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – ZN w dowolnym stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 25% chorych w dowolnej grupie</b>								
HannaH	Zmęczenie	67 (22,6)	297	79 (26,5)	298			
	Astenia	73 (24,6)	297	75 (25,2)	298			
	<b>Stany w miejscu podania</b>	<b>33 (11,1)</b>	<b>297</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>298</b>			
<b>Nieprawidłowości na podstawie badań laboratoryjnych– ZN w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych</b>								
HannaH	Nieprawidłowości na podstawie badań laboratoryjnych ogółem	5 (1,7)	297	7 (2,3)	298			
	Podniesiony poziom AlAT	2 (0,7)	297	3 (1,0)	298			
	Podniesiony poziom AspAT	0 (0,0)	297	3 (1,0)	298			
ABCSG-24	Ciężkie nieprawidłowości, występujące u >2 pacjentek	0 (0,0)	43	0 (0,0)	48			
MDACC	Nieprawidłowe stężenie troponiny-T	1 (4,3)	23	0 (0,0)	19			
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>								
HannaH	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem – ciężkie ZN	3 (1,0)	297	4 (1,3)	298			
	Infekcja rany pooperacyjnej (co najmniej 2 chorych)	2 (0,7)	297	0 (0,0)	298			
ABCSG-24	Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, występujące u >2 pacjentek	l. zdarzeń 2	43	l. zdarzeń 3	48			
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>								
ABCSG-24	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, występujące u >2 pacjentek	l. zdarzeń 1	43	l. zdarzeń 1	48			
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>								
ABCSG-24	Ciężkie zaburzenia psychiczne, występujące u >2 pacjentek	l. zdarzeń 0	43	l. zdarzeń 0	48			

[Redacted text block]



### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### ChPL

Wśród najbardziej ciężkich i/lub częstych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu leku Herceptin (postaci podawanych dożylnie i podskórnie) do chwili obecnej wymieniane są zaburzenia czynności serca, reakcje związane z podaniem leku, toksyczność hematologiczna (w szczególności neutropenia), zakażenia i zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w przypadku obu postaci produktu Herceptin.

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: zaburzenia krwi i układu chłonnego gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, zaburzenia układu nerwowego (drżenia, zawroty głowy, bóle głowy), zaburzenia oka (zapalenie spojówek, zwiększone łzawienie), zaburzenia serca (obniżenie ciśnienia, zwiększenie ciśnienia, nieregularne bicie serca, kołatanie serca, trzepotanie serca), zaburzenia naczyniowe (uderzenia gorąca), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (sapanie, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, wyciek wodnisty z nosa), zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, wymioty, nudności, opuchnięte wargi, ból brzucha, niestrawność, zaparcia), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (rumień, wysypka, opuchnięcie twarzy, łysienie), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (bóle stawów, napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (osłabienie, ból w klatce piersiowej, dreszcze, zmęczenie, objawy grypopodobne, reakcje związane z wlewem, ból, gorączka).

#### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa – FDA, EMA, URPL

Przeszukano strony internetowe URPL, EMA oraz FDA. Nie odnaleziono informacji dotyczących szczegółowo trastuzumabu podawanego podskórnie. Odnaleziono informacje na stronie FDA dotyczące leku Herceptin bez określania drogi podania:

- marzec 2014, ostrzeżenie o występowaniu kardiomiopatii w badaniach klinicznych (źródło <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm392225.htm>, data dostępu 06.05.2014 r.)
- maj 2008, informacja o uzupełnieniu ulotki w sekcji monitoringu kardiologicznego o możliwość występowania kardiotoxyczności mającej związek ze stosowaniem leku Herceptin (źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm125289.htm>, data dostępu 06.05.2014 r.)
- styczeń 2008, informacja o uzupełnieniu ulotki w sekcji ostrzeżeń o możliwości występowania kardiomiopatii po zastosowaniu leku Herceptin, występowania reakcji po infuzji oraz toksyczności ze strony układu oddechowego (źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm106665.htm>, data dostępu 06.05.2014 r.)
- sierpień 2005, list firmy Genentech, Inc. do świadczeniodawców w ochornie zdrowia informujący o istotnie większej kardiotoxyczności u pacjentów randomizowanych do grupy TRAS w badaniu NSABP (źródło: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm164627.pdf>, data dostępu 06.05.2014 r.)
- maj/październik 2000, list firmy Genentech, Inc. do świadczeniodawców w ochornie zdrowia informujący o poważnych zdarzeniach niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Herceptin, takich jak nadciśnienie, reakcje na infuzję oraz reakcje ze strony układu oddechowego (źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm176126.htm>, <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm176128.htm> data dostępu 06.05.2014 r.)

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono:

- wyniki badania HannaH dla porównania TRAS s.c. z TRAS i.v. w leczeniu wczesnego raka piersi (leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe),

- 

Wyniki porównania TRAS s.c. z TRAS i.v. w leczeniu wczesnego raka piersi - HannaH

[Redacted text block]

**Bezpieczeństwo stosowania**

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych z badania HannaH z okresu leczenia trwającego 54 tygodnie (obejmującego fazę neoadjuwantową oraz adjuwantową) oraz [Redacted text block]

Wśród najbardziej ciężkich i/lub częstych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu leku Herceptin (postaci podawanych dożylnie i podskórnie) do chwili obecnej w ChPL Herceptin s.c. wymieniane są zaburzenia czynności serca, reakcje związane z podaniem leku, toksyczność hematologiczna (w szczególności neutropenia), zakażenia i zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym.

#### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanej technologii (w szerokiej populacji pacjentów zgodnej z ChPL Herceptin). Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach Medline (przez Pubmed) oraz *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia.

Ostatecznie nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących TRAS s.c.

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania w Polsce trastuzumabu (Herceptin) w podaniu podskórnym w leczeniu raka piersi HER2 "dodatniego" we wczesnym stadium lub z przerzutami

##### Technika analityczna

Populację uwzględnioną w analizie stanowią chorzy na raka piersi HER2 dodatniego we wczesnym stadium lub z przerzutami.

##### Porównywane interwencje

trastuzumab w podaniu podskórnym (TRAS s.c.) vs trastuzumab w podaniu dożylnym (TRAS i.v.)

##### Perspektywa

W analizie wnioskodawcy uwzględniono perspektywy: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólną. Obie perspektywy są tożsame ze względu na brak kosztów po stronie pacjenta.

##### Horyzont czasowy

##### Dyskontowanie

##### Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty różniące, które będą ponoszone wyłącznie przez płatnika publicznego:

[Redacted text block]

**Model**

[Redacted text block]

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe parametry analizy wnioskodawcy z podanymi źródłami.

Tabela 19. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: Analiza ekonomiczna wnioskodawcy

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

[REDACTED]

[Redacted content]

Tabela 20. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	?	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	?	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	nd	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	nd	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	?	Pozostałe uwagi dotyczące modelu wnioskodawcy opisano w kolejnym rozdziale.

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy



[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

##### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

##### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania w Polsce trastuzumabu (Herceptin) w podaniu podskórnym w leczeniu raka piersi HER2" dodatniego" we wczesnym stadium lub z przerzutami

[Redacted text block]

Wnioskodawca przedstawił analizę ekonomiczną wyłącznie dla porównania: trastuzumab w podaniu podskórnym (TRAS s.c.) vs trastuzumab w podaniu dożylnym (TRAS i.v.)

W analizie wnioskodawcy uwzględniono perspektywy: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólną. Obie perspektywy są tożsame.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty różniące, które będą ponoszone wyłącznie przez płatnika publicznego:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

[Redacted text block]

#### Populacja i wielkość sprzedaży

[Redacted text block]

#### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

[Redacted text block]

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	Tak	Brak uwag
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	[Redacted]	[Redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	■	[REDACTED]
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	■	[REDACTED]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	■	[REDACTED]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	■	[REDACTED]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	■	[REDACTED]
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	■	[REDACTED]
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	■	[REDACTED]
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	■	[REDACTED]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	■	[Redacted]
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	■	[Redacted]

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**5.3.2. Obliczenia własne Agencji**

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

**5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet**

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) decyzji o objęciu refundacją trastuzumabu w podaniu podskórnym

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

### 7. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

W żadnej z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie wymieniano leku Herceptin podawanego podskórnie, jednakże trastuzumab jest rekomendowany we wszystkich wnioskowanych wskazaniach (rekomendacje dotyczyły podania dożylnego).

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeszukiwania baz medycznych oraz stron agencji HTA w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 1 pozytywną rekomendację odnoszącą się do leki Herceptin podawanego

podskórnym – SMC 2013. Pozostałe odnalezione rekomendacje refundacyjne dla leku Herceptin dotyczyły postaci dożylnych. W poniższej tabeli przedstawiono odnaniezoną rekomendację oraz dodatkowe informacje NICE dotyczące Herceptin s.c. niebędące rekomendacją.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2013 Szkocja	leczenie dorosłych chorych na raka piersi HER2 „dodatniego”, uogólnionego i wczesnego trastuzumabem s.c.	<p><b>Zalecenia:</b> Produkt leczniczy Herceptin, trastuzumab 600 mg/ 5 ml, roztwór do wstrzykiwania, został zaakceptowany do stosowania z ograniczeniami w ramach NHS Scotland.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastuzumab może być stosowany wyłącznie u chorych na uogólnionego lub wczesnego raka piersi, u których guzy wykazują nadekspresję receptora HER2 a bo amplifikację genu HER2, udokumentowaną wynikiem dokładnej, zwalidowanej metody diagnostycznej.</li> <li>• Ograniczenie SMC: trastuzumab s.c. powinien być stosowany zgodnie z wcześniejszą opinią SMC dotyczącą trastuzumabu i.v. – wykluczającą możliwość podawania ocenianego leku w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu pacjentek z hormonowrażliwym rakiem uogólnionym po menopauzie, które nie były wcześniej leczone trastuzumabem.</li> </ul> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>W otwartym badaniu z randomizacją III fazy, przeprowadzonym w populacji pacjentek z wczesnym rakiem piersi HER2 „dodatnim” trastuzumab s.c. był nie mniej skuteczny od trastuzumabu i.v. w zakresie farmakokinetycznych i klinicznych (skuteczność) pierwszorzędowych punktów końcowych: stężenia trastuzumabu w surowicy krwi przed kolejną dawką w cyklu 8. (C<sub>trough</sub>), przed operacją, oraz całkowitej odpowiedzi patologicznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W analizie ekonomicznej (analiza minimalizacji kosztów względem trastuzumabu i.v.) wykazano oszczędności - stosowanie trastuzumabu s.c. było tańsze od stosowania trastuzumabu i.v. w raku wczesnym i w raku uogólnionym.</li> <li>• W analizie wpływu na budżet wykazano oszczędności dla płatnika, wynikające z zastąpienia trastuzumabu i.v. trastuzumabem s.c.</li> </ul>
<b>Dodatkowe informacje NICE nie będące rekomendacją</b>		
NICE 2013	-	<p>NICE zwraca uwagę na wprowadzenie przez EMA trastuzumabu w podaniu podskórnym. Przytoczone zostały wyniki badania HannaH potwierdzające, iż TRAS s.c. jest „nie gorszy: niż TRAS i.v.</p> <p>Zaznaczono także, iż podmiot odpowiedzialny szacuje, iż zastąpienie podania dożylnego podaniem podskórnym będzie prowadziło do oszczędności. Jednakże w przypadku, gdy trastuzumab jest skojarzony z innymi lekami podawanymi dożylnie korzyści te mogą się nie ujawnić.</p> <p>(Źródło : <a href="http://publications.nice.org.uk/esnm13-early-and-metastatic-her2-positive-breast-cancer-subcutaneous-trastuzumab-esnm13/overview">http://publications.nice.org.uk/esnm13-early-and-metastatic-her2-positive-breast-cancer-subcutaneous-trastuzumab-esnm13/overview</a> (data dostępu 06.05.2014 r.)</p>

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 30. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Herceptin s.c. we wnioskowanym wskazaniu - podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
<b>Rekomendacje kliniczne</b>					
W żadnej z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie wymieniano leku Herceptin podawanego podskórnym, jednakże trastuzumab jest rekomendowany we wszystkich wnioskowanych wskazaniach (rekomendacje dotyczyły podania dożylnego).					
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>					
Szkocja	SMC 2013	+			Ograniczenie SMC: trastuzumab s.c. powinien być stosowany zgodnie z wcześniejszą opinią SMC dotyczącą trastuzumabu i.v. – wykluczającą możliwość podawania ocenianego leku w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu pacjentek z hormonowrażliwym rakiem uogólnionym po menopauzie, które nie były wcześniej leczone trastuzumabem.
Wlk. Brytania	NICE 2013	Dodatkowe informacje			NICE zwraca uwagę na wprowadzenie przez EMA trastuzumabu w podaniu podskórnym. Przytoczone zostały wyniki badania HannaH potwierdzające, iż TRAS s.c. jest „nie gorszy: niż TRAS i.v. <p>Zaznaczono także, iż podmiot odpowiedzialny szacuje, iż zastąpienie podania dożylnego podaniem podskórnym będzie prowadziło do oszczędności. Jednakże w przypadku, gdy trastuzumab jest skojarzony z innymi lekami podawanymi dożylnie korzyści te mogą się nie ujawnić.</p>



Tabela 32. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Herceptin s.c. (trastuzumab) w leczeniu raka piersi


Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski  Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]
<p>Prof. dr hab. Włodzimierz Sawicki</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej</p>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<b>Stanowisko stowarzyszenia pacjentów</b>			
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

### 13. Kluczowe informacje i wnioski

#### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego **Herceptin (trastuzumabum)**, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. kod EAN: 5902768001037 [REDACTED]

[REDACTED], został przekazany do AOTM dnia 11 marca 2014 r. pismem znak MZ-PLA-460-15020-896/ISU/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

#### Problem zdrowotny

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w ostatnich latach w Polsce na raka piersi zachorowało około 14 500 kobiet (wskaźnik struktury ok. 22%; standaryzowany współczynnik zachorowalności ok. 47/100 tys.). W latach 1999-2008 współczynnik ten wzrósł o 8,3/100 tys. Rak piersi u mężczyzn występuje bardzo rzadko – w 2008 roku w Polsce zanotowano 119 przypadków nowych zachorowań.

#### Alternatywne technologie medyczne

[REDACTED]

[REDACTED]

#### Skuteczność kliniczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono:

- wyniki badania HannaH dla porównania TRAS s.c. z TRAS i.v. w leczeniu wczesnego raka piersi (leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe),

[REDACTED]

- [REDACTED]

#### Wyniki porównania TRAS s.c. z TRAS i.v. w leczeniu wczesnego raka piersi - HannaH

[REDACTED]

[Redacted text block]

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych z badania HannaH z okresu leczenia trwającego 54 tygodnie (obejmującego fazę neoadjuwantową oraz adjuwantową) oraz [Redacted]

[Redacted text block]

Wśród najbardziej ciężkich i/lub częstych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu leku Herceptin (postaci podawanych dożylnie i podskórnie) do chwili obecnej w ChPL Herceptin s.c. wymieniane są zaburzenia czynności serca, reakcje związane z podaniem leku, toksyczność hematologiczna (w szczególności neutropenia), zakażenia i zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania w Polsce trastuzumabu (Herceptin) w podaniu podskórnym w leczeniu raka piersi HER2" dodatniego" we wczesnym stadium lub z przerzutami [Redacted]

[Redacted text block]

Wnioskodawca przedstawił analizę ekonomiczną wyłącznie dla porównania: trastuzumab w podaniu podskórnym (TRAS s.c.) vs trastuzumab w podaniu dożylnym (TRAS i.v.) [Redacted]

[Redacted text block]

W analizie wnioskodawcy uwzględniono perspektywy: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólną. Obie perspektywy są tożsame.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty różniące, które będą ponoszone wyłącznie przez płatnika publicznego:

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) decyzji o objęciu refundacją trastuzumabu w podaniu podskórnym

[Redacted]

[Redacted]

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W żadnej z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie wymieniano leku Herceptin podawanego podskórnie, jednakże trastuzumab jest rekomendowany we wszystkich wnioskowanych wskazaniach (rekomendacje dotyczyły podania dożylnego).

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację refundacyjną odnoszącą się do leku Herceptin podawanego podskórnie – SMC 2013. Pozostałe odnalezione rekomendacje refundacyjne dla leku Herceptin dotyczyły postaci dożylniej.

## 14. Źródła

## Piśmiennictwo

<b>AHS 2009</b>	National Comprehensive Cancer Network: <i>Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines)</i> <sup>®</sup> : <i>Breast Cancer</i> , wersja 3.2013, <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf</a> , (data dostępu 7.05.2014 r.)
<b>AHS 2013</b>	Alberta Health Services: Adjuvant Systemic Therapy for Node Negative and Lymph Node Positive Breast Cancer, marzec 2013, <a href="http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-quick-reference-adj-treatment.pdf">http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-quick-reference-adj-treatment.pdf</a> (data dostępu: 08.08.2013).
<b>Buzdar 2005</b>	Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, Pusztai L, Green MC, Arun BK, Giordano SH, Cristofanilli M, Frye DK, Smith TL, Hunt KK, Singletary SE, Sahin AA, Ewer MS, Buchholz TA, Berry D, Hortobagyi GN. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2005 Jun 1;23(16):3676-85
<b>Buzdar 2007</b>	Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, Pusztai L, Green MC, Singletary SE, Hunt KK, Sahin AA, Esteve F, Symmans WF, Ewer MS, Buchholz TA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. <i>Clin Cancer Res.</i> 2007 Jan 1;13(1):228-33
<b>CECOG 2009</b>	Central European Cooperative Oncology Group (CECOG): <i>Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer</i> ; <i>Annals of Oncology</i> 20: 1771–1785, 2009
<b>Chang 2010</b>	Chang HR. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. <i>Cancer.</i> 2010 Jun 15;116(12):2856-67
<b>Chang 2010</b>	Chang HR, Glaspy J, Allison MA, Kass FC, Elashoff R, Chung DU, Gornbein J. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment. <i>Cancer</i> 2010; 116:4227-4237
<b>De Cock 2012</b>	De Cock E., Tao S., Urspruch A. i in., Potential time savings with trastuzumab subcutaneous (SC) injection versus trastuzumab intravenous (IV) infusion: Results from interviews conducted as part of a time-and-motion study (T&M) across 17 sites, (Tao) United BioSource Corporation, Dorval, QC, Canada
<b>Dent 2013</b>	Dent S, Oyan B, Honig A, Mano M, Howell S. HER2-targeted therapy in breast cancer: a systematic review of neoadjuvant trials. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2013 Oct;39(6):622-31
<b>ESMO 2012</b>	European Society for Medical Oncology, <i>Clinical Practice Guidelines: Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Annals of Oncology</i> 23 (7): vii11–vii19, 2012.
<b>ESMO 2013</b>	European Society for Medical Oncology, <i>Clinical Practice Guidelines: Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology:</i> 1-17, 2013
<b>Gianni 2010</b>	Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. <i>Lancet</i> 2010; 375:377-384
<b>Ismael 2012</b>	Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, Pienkowski T, Lichinitser M, Semiglazov V, Melichar B, Jackisch C. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2012; 13:869-878
<b>KCE 2013</b>	KCE <i>Breast Cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up, KCE Report 143 – third edition, 2013</i> <a href="https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_143_Breast_cancer_0.pdf">https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_143_Breast_cancer_0.pdf</a> (data dostępu 6.05.2014 r.)
<b>Moja 2012</b>	Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2012 Apr 18;4:CD006243. doi: 10.1002/14651858.CD006243.pub2
<b>NCCN 2014</b>	National Comprehensive Cancer Network: <i>Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer</i> , wersja 3.2014
<b>NICE 2009a</b>	National Institutes for Health and Clinical Excellence: <i>Early and locally advanced breast cancer Diagnosis and treatment. This guideline updates and replaces NICE technology appraisal guidance 109 (docetaxel), 108 (paclitaxel) and 107 (trastuzumab)</i> , luty 2009
<b>NICE 2009a</b>	National Institutes for Health and Clinical Excellence: <i>Clinical Guideline 81. Advanced breast cancer Diagnosis and treatment This guideline updates and replaces NICE technology appraisal guidance 62 (capecitabine), 54 (vinorelbine) and 30 (taxanes)</i> ; styczeń 2009,
<b>Petrelli 2011</b>	Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. <i>Anticancer Drugs.</i> 2011 Feb;22(2):128-35

<b>Pierga 2010</b>	Pierga JY, Delaloge S, Espie M, Brain E, Sigal-Zafrani B, Mathieu MC, Bertheau P, Guinebretiere JM, Spielmann M, Savignoni A, Marty M. A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecox b or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients. <i>Breast Cancer Res.Treat.</i> 2010; 122:429-437
<b>Pivot 2012</b>	Pivot X., Knoop A., Curigliano G. i in., PrefHer: a Clinical Trial to Evaluate Patient Preference for Trastuzumab Administered Subcutaneously or Intravenously in Patients with HER2-positive Early Breast Cancer, Clinical Spotlight on HER2-Positive Early Breast Cancer from the 2012 European Breast Cancer Conference in Vienna
<b>Pivot 2013</b>	Pivot X., Glogorov J., Muller V., i in., Patient Preference For Subcutaneous Versus Intravenous Adjuvant Trastuzumab: Results Of The Prefher Study, The 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference, 13–16 March 2013, St. Gallen, Switzerland
<b>PUO 2013</b>	Jassem J, Krzakowski M, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.,
<b>Semiglazov 2011</b>	Semiglazov V, Eiermann W, Zambetti M, Man khas A, Bozhok A, Lluch A, Tjulandin S, Sabadell MD, Caballero A, Valagussa P, Baselga J, Gianni L. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the NeOAdjuvant Herceptin (NOAH) study. <i>Eur.J.Surg.Oncol.</i> 2011; 37:856-863
<b>SEOM 2010a</b>	Del Barco Berron S., Gil E., Trias des Bes IT., et al. <i>SEOM clinical guidelines for the treatment of early breast cancer</i> , <i>Clin Transl Oncol</i> , 2010, 12: 711-718
<b>SEOM 2010b</b>	Álvarez López I., de la Haba Rodríguez J., Ruiz Simón A., et. al. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic breast cancer, <i>Clin Transl Oncol</i> , 2010a, 12: 719-723
<b>SIGN 2005</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of breast cancer in women. A national clinical guideline, NHS Scotland, grudzień 2005
<b>SIGN 2013</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Treatment of primary breast cancer. A national clinical guideline, Healthcare Improvement Scotland, wrzesień 2013
<b>SMC 2013</b>	Scottish Medicine Consortium: trastuzumab, 600 mg/5 mL solution for injection (Herceptin®), SMC No. 928/13, NHS Scotland, 06 December 2013, <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/trastuzumab_Herceptin_FINAL_December_2013_for_website.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/trastuzumab_Herceptin_FINAL_December_2013_for_website.pdf</a> (data dostępu 06.05.2014).
<b>St Gallen 2013</b>	<i>Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013</i> ; <i>Annals of Oncology</i> 24: 2206–2223, 2013.
<b>Steger 2013</b>	Steger GG, Greil R, Lang A, Rudas M, Fitzal F, Mlineritsch B, Hartmann BL, Bartsch R, Melbinger E, Hubalek M, Stoeger H, Dubsy P, Ressler S, Petzer AL, Singer CF, Muss C, Jakesz R, Gampenrieder SP, Zielinski CC, Fesl C, Gnant M. Epirubicin and docetaxel with or without capecitabine as neoadjuvant treatment for early breast cancer: final results of a randomized phase III study (ABCSG-24). <i>Ann.Oncol.</i> 2013
<b>Valachis 2011</b>	Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulis V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Breast.</i> 2011 Dec;20(6):485-90
<b>WHO 2006</b>	World Health Organization: <i>Guidelines for management of breast cancer</i> , 2006, <a href="http://applications.emro.who.int/dsaf/dsa697.pdf">http://applications.emro.who.int/dsaf/dsa697.pdf</a> (data dostępu 6.05.2014 r.)

## 15. Załączniki

- Zal. 1. ██████████ i.in. *Herceptin*<sup>®</sup> (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, Analiza problemu decyzyjnego, ██████████, Warszawa 13 listopada 2013 r.
- Zal. 2. ██████████ i.in. *Herceptin*<sup>®</sup> (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, Analiza problemu decyzyjnego (uzupełniona), Instytut Arcana, Kraków 2014 – zastępuje w całości poprzednią wersję dokumentu;
- Zal. 3. ██████████ i.in. *Herceptin*<sup>®</sup> (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, Analiza kliniczna, ██████████ Warszawa 13 listopada 2013 r.,
- Zal. 4. ██████████ i.in. *Herceptin*<sup>®</sup> (trastuzumab) w podaniu podskórnym ██████████ ██████████ uzupełnienie analizy klinicznej, Instytut Arcana, Kraków 2014 – stanowi uzupełnienie poprzedniej wersji dokumentu;
- Zal. 5. ██████████ i.in. *Herceptin*<sup>®</sup> (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, Analiza ekonomiczna, ██████████, Warszawa 13 listopada 2013 r.,



- 
- Zal. 6. [REDACTED] i.in. Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym [REDACTED]  
[REDACTED], uzupełnienie analizy ekonomicznej, Instytut Arcana, Kraków 2014 – stanowi uzupełnienie poprzedniej wersji dokumentu;
- Zal. 7. [REDACTED] i.in. Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [REDACTED], Warszawa 13 listopada 2013 r.
- Zal. 8. [REDACTED] i.in. Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (uzupełniona), Instytut Arcana, Kraków 2014 – zastępuje w całości poprzednią wersję dokumentu;
- Zal. 9. [REDACTED], i.in. Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, uzupełnienie analizy klinicznej i ekonomicznej, Instytut Arcana, 17. kwietnia 2014 – stanowi uzupełnienie poprzedniej wersji dokumentu

## 16. Aneks

Tabela 33. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zaw. opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej:</b> program lekowy								
Lapatynibum	TYVERB, tabl. powl., 250 mg	70 tabl. (blist.)	5909990084340	1068.0, Lapatynib	4305	4520,25	4520,25	B.9. Leczenie raka piersi
Lapatynibum	TYVERB, tabl. powl., 250 mg	140 tabl.(2 blist.po 70 szt.)	5909990084357	1068.0, Lapatynib	8610	9040,5	9040,5	
Lapatynibum	TYVERB, tabl. powl., 250 mg	84 tabl. (blist.)	5909990763993	1068.0, Lapatynib	5166	5424,3	5424,3	
Lapatynibum	TYVERB, tabl. powl., 250 mg	70 tabl.(but.)	5909990851966	1068.0, Lapatynib	4305	4520,25	4520,25	
Lapatynibum	TYVERB, tabl. powl., 250 mg	140 tabl.(but.)	5909990851973	1068.0, Lapatynib	8610	9040,5	9040,5	
Lapatynibum	TYVERB, tabl. powl., 250 mg	84 tabl. (but.)	5909990851980	1068.0, Lapatynib	5166	5424,3	5424,3	
Trastuzumabum	Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990855919	1082.0, Trastuzumabum	2700	2835	2835	B.9.; Leczenie raka piersi
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej:</b> leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym								
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5055565707531	1006.0, Capecitabinum	183,6	192,78	181,44	C.50
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5055565707548	1006.0, Capecitabinum	1223,64	1284,82	1209,6	C.50
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	5055565709153	1006.0, Capecitabinum	367,2	385,56	362,88	C.50
Capecitabinum	Capecitabine Actavis, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991003456	1006.0, Capecitabinum	183,6	192,78	181,44	C.50
Capecitabinum	Capecitabine Actavis, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991003463	1006.0, Capecitabinum	1231,2	1292,76	1209,6	C.50
Capecitabinum	Capecitabine Adamed, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991072971	1006.0, Capecitabinum	183,6	192,78	181,44	C.50
Capecitabinum	Capecitabine Adamed, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991072988	1006.0, Capecitabinum	1188	1247,4	1209,6	C.50
Capecitabinum	Capecitabine Fresenius Kabi, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991050580	1006.0, Capecitabinum	162	170,1	170,1	C.50
Capecitabinum	Capecitabine Fresenius Kabi, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991050597	1006.0, Capecitabinum	1026	1077,3	1077,3	C.50
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991004699	1006.0, Capecitabinum	1166,4	1224,72	1209,6	C.50
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991004736	1006.0, Capecitabinum	174,96	183,71	181,44	C.50
Capecitabinum	Capecitabine medac, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	4037353015395	1006.0, Capecitabinum	174,96	183,71	181,44	C.50

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zaw. opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją
Capecitabinum	Capecitabine medac, tabl. powl., 300 mg	28 tabl.	4037353015401	1006.0, Capecitabinum	163,3	171,47	169,34	C.50
Capecitabinum	Capecitabine medac, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	4037353015418	1006.0, Capecitabinum	1166,4	1224,72	1209,6	C.50
Capecitabinum	Capecitabine Polpharma, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909991015657	1006.0, Capecitabinum	174,96	183,71	181,44	C.50
Capecitabinum	Capecitabine Polpharma, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909991015695	1006.0, Capecitabinum	1166,4	1224,72	1209,6	C.50
Capecitabinum	Capecitabine Sandoz, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5907626702606	1006.0, Capecitabinum	939,6	986,58	986,58	C.50
Capecitabinum	Capecitabine Sandoz, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909991069094	1006.0, Capecitabinum	140,94	147,99	147,99	C.50
Capecitabinum	Capecitabine Teva, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909990958184	1006.0, Capecitabinum	172,8	181,44	181,44	C.50
Capecitabinum	Capecitabine Teva, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909990958191	1006.0, Capecitabinum	1152	1209,6	1209,6	C.50
Capecitabinum	Capecitabine Zentiva, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991055073	1006.0, Capecitabinum	167,4	175,77	175,77	C.50
Capecitabinum	Capecitabine Zentiva, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991055080	1006.0, Capecitabinum	1112,4	1168,02	1168,02	C.50
Capecitabinum	Coloxet, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991013646	1006.0, Capecitabinum	189	198,45	181,44	C.50
Capecitabinum	Coloxet, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991013783	1006.0, Capecitabinum	1260	1323	1209,6	C.50
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909991011079	1006.0, Capecitabinum	175,5	184,28	181,44	C.50
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powl., 300 mg	60 tabl.	5909991011147	1006.0, Capecitabinum	351	368,55	362,88	C.50
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909991011239	1006.0, Capecitabinum	1170	1228,5	1209,6	C.50
Capecitabinum	Symloda, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991000448	1006.0, Capecitabinum	171,72	180,31	180,31	C.50
Capecitabinum	Symloda, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991000455	1006.0, Capecitabinum	1150,2	1207,71	1207,71	C.50
Capecitabinum	Vopecidex, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991034047	1006.0, Capecitabinum	151,2	158,76	158,76	C.50
Capecitabinum	Vopecidex, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991034139	1006.0, Capecitabinum	1004,4	1054,62	1054,62	C.50
Capecitabinum	Xalvobin, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991017651	1006.0, Capecitabinum	151,2	158,76	158,76	C.50
Capecitabinum	Xalvobin, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991017699	1006.0, Capecitabinum	939,6	986,58	986,58	C.50
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909990893416	1006.0, Capecitabinum	267,79	281,18	181,44	C.50

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zaw. opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909990893515	1006.0, Capecitabinum	1776,33	1865,15	1209,6	C.50
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,67	C.50
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	41,9	44	44	C.50
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.50
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	1005.0, Carboplatinum	193,32	202,99	176	C.50
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	C.50
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,68	23,81	14,67	C.50
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	44	C.50
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039	1005.0, Carboplatinum	140,4	147,42	132	C.50
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	176	C.50
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	C.50
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990776726	1005.0, Carboplatinum	15,66	16,44	14,67	C.50
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	1005.0, Carboplatinum	46,99	49,34	44	C.50
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	1005.0, Carboplatinum	123,9	130,1	130,1	C.50
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371	1005.0, Carboplatinum	149,43	156,9	132	C.50
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388	1005.0, Carboplatinum	17,46	18,33	14,67	C.50
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395	1005.0, Carboplatinum	43,2	45,36	44	C.50
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401	1005.0, Carboplatinum	199,24	209,2	176	C.50
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	14,67	C.50
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44	C.50
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,4	107,4	C.50
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.50

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zaw. opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,68	22,68	C.50
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	39,69	39,69	C.50
Cisplatinum	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991069698	1008.0, Cisplatinum	8,96	9,41	9,41	C.50
Cisplatinum	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991069704	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.50
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.50
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.50
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	70,88	70,88	C.50
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.50
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.50
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,31	70,31	C.50
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.50
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztw do wstrz, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	C.50
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztw do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.50
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.50
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990181223	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.50
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990624935	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,9	176,9	C.50
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	5909990640188	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.50
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909991028084	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.50
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991028091	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.50
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991028107	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.50
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909991028138	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,9	176,9	C.50
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	C.50
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.50
Cytarabinum	Cytosar, proszek do sporządzenia roztw do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.50
Cytarabinum	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990219278	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318	6633,9	6633,9	C.50

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zaw. opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztw do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990810987	1013.0, Docetaxelum	228,42	239,84	226,8	C.50
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządz roztw do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994	1013.0, Docetaxelum	857,84	900,73	900,73	C.50
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządz roztw do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	5909990811007	1013.0, Docetaxelum	2247,7	2360,09	1587,6	C.50
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990777006	1013.0, Docetaxelum	246,02	258,32	226,8	C.50
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	5909990777020	1013.0, Docetaxelum	997,27	1047,13	907,2	C.50
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	5909990850280	1013.0, Docetaxelum	1053,97	1106,67	1106,67	C.50
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990994557	1013.0, Docetaxelum	59,4	62,37	62,37	C.50
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990994564	1013.0, Docetaxelum	226,8	238,14	238,14	C.50
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990994601	1013.0, Docetaxelum	453,6	476,28	476,28	C.50
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990786466	1013.0, Docetaxelum	64,8	68,04	68,04	C.50
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990786473	1013.0, Docetaxelum	259,2	272,16	272,16	C.50
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 16 ml	5909990786480	1013.0, Docetaxelum	486	510,3	510,3	C.50
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	5909990994328	1013.0, Docetaxelum	864	907,2	907,2	C.50
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiolka po 6ml	5909990994342	1013.0, Docetaxelum	1296	1360,8	1360,8	C.50
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiolka po 8ml	5909990994359	1013.0, Docetaxelum	1728	1814,4	1814,4	C.50
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	5909990994366	1013.0, Docetaxelum	1944	2041,2	2041,2	C.50
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	5909991030001	1013.0, Docetaxelum	216	226,8	226,8	C.50
Docetaxelum	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml	5909990744688	1013.0, Docetaxelum	70,92	74,47	74,47	C.50
Docetaxelum	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. a 2 ml +1fiol. rozp. a 6 ml	5909990744695	1013.0, Docetaxelum	283,69	297,87	297,87	C.50
Doxorubicinum	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C.50
Doxorubicinum	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.50
Doxorubicinum	Adr blastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. liof. (+ rozp. 5 ml)	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C.50



Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zaw. opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją
Doxorubicinum	Adr blastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.50
Doxorubicinum	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,41	9,07	C.50
Doxorubicinum	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8	C.50
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	9,07	C.50
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	45,36	C.50
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	90,72	C.50
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	181,44	C.50
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	9,07	C.50
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	18,14	C.50
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	C.50
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	C.50
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	C.50
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990851386	1014.1, Doxorubicinum	7,34	7,71	7,71	C.50
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,57	38,57	C.50
Doxorubicinum	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzenia koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol.	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4512,19	4512,19	C.50
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	45,36	C.50
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990661503	1015.0, Epirubicinum	64,8	68,04	68,04	C.50
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990661527	1015.0, Epirubicinum	97,2	102,06	102,06	C.50
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990661534	1015.0, Epirubicinum	189	198,45	198,45	C.50
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990661541	1015.0, Epirubicinum	378	396,9	396,9	C.50

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zaw. opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	5909991104313	1015.0, Epirubicinum	35,64	37,42	37,42	C.50
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	5909991104320	1015.0, Epirubicinum	180,36	189,38	189,38	C.50
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	5909991104337	1015.0, Epirubicinum	361,8	379,89	379,89	C.50
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	5909991104344	1015.0, Epirubicinum	723,6	759,78	759,78	C.50
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	1015.0, Epirubicinum	31,32	32,89	32,89	C.50
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	1015.0, Epirubicinum	96,12	100,93	100,93	C.50
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	1015.0, Epirubicinum	367,2	385,56	385,56	C.50
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645275	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	35,35	C.50
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990645299	1015.0, Epirubicinum	181,15	190,21	190,21	C.50
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990645305	1015.0, Epirubicinum	199,15	209,11	209,11	C.50
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990645312	1015.0, Epirubicinum	370,83	389,37	389,37	C.50
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990752416	1015.0, Epirubicinum	32,4	34,02	34,02	C.50
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990752515	1015.0, Epirubicinum	138,24	145,15	145,15	C.50
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	15,88	8,51	C.50
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	21,6	22,68	17,01	C.50
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	43,2	45,36	34,02	C.50
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	86,4	90,72	68,04	C.50
Etoposidum	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991070083	1016.0, Etoposidum	16,2	17,01	17,01	C.50
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztw do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.50
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztw do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	15,3	C.50
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztw do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	5909990450657	1018.0, Fluorouracilum	18,21	19,12	19,12	C.50
Fluorouracilum	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990477913	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	15,3	C.50



Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zaw. opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją
Fluorouracilum	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94	C.50
Fluorouracilum	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019	1018.0, Fluorouracilum	72,85	76,49	76,49	C.50
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	1018.0, Fluorouracilum	3,53	3,71	3,71	C.50
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	1018.0, Fluorouracilum	7,34	7,71	7,71	C.50
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	1018.0, Fluorouracilum	14,15	14,86	14,86	C.50
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	1018.0, Fluorouracilum	70,25	73,76	73,76	C.50
Fulvestrantum	Faslodex, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz. a 5 ml+2igły z syst.osł.	5909990768875	1019.0, Fulvestrant	2700	2835	2835	C.50
Gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,5	179,03	104,33	C.50
Gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	1020.0, Gemcitabinum	36,78	38,62	20,87	C.50
Gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	1020.0, Gemcitabinum	372,6	391,23	208,66	C.50
Gemcitabinum	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	C.50
Gemcitabinum	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	72,36	75,98	75,98	C.50
Gemcitabinum	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	140,4	147,42	147,42	C.50
Gemcitabinum	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297	1020.0, Gemcitabinum	20,74	21,78	20,87	C.50
Gemcitabinum	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365	1020.0, Gemcitabinum	64,1	67,31	67,31	C.50
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	1020.0, Gemcitabinum	19,87	20,86	20,86	C.50
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	1020.0, Gemcitabinum	99,36	104,33	104,33	C.50
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	1020.0, Gemcitabinum	198,72	208,66	208,66	C.50
Gemcitabinum	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztw do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	C.50
Gemcitabinum	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztw do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	C.50
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztw do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	C.50
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztw do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	C.50

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zaw. opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztw do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	378	396,9	208,66	C.50
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztw do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.50
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztwo do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	228,5	C.50
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378	396,9	396,9	C.50
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	C.50
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	C.50
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.50
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5909990111619	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17	16,99	C.50
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	5909990730346	1028.3, Methotrexatum p.o	64,8	68,04	67,96	C.50
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	5909990098118	1029.0, Mitomycinum	62,1	65,21	63,28	C.50
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.	5909990098217	1029.0, Mitomycinum	120,53	126,56	126,56	C.50
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990216406	1032.0, Paclitaxelum	32,4	34,02	34,02	C.50
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990216482	1032.0, Paclitaxelum	145,8	153,09	153,09	C.50
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990216499	1032.0, Paclitaxelum	291,6	306,18	306,18	C.50
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990935406	1032.0, Paclitaxelum	97,2	102,06	102,06	C.50
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990874361	1032.0, Paclitaxelum	54	56,7	56,7	C.50
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990874347	1032.0, Paclitaxelum	31,32	32,89	32,89	C.50
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990874385	1032.0, Paclitaxelum	75,6	79,38	79,38	C.50
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990874408	1032.0, Paclitaxelum	151,2	158,76	158,76	C.50
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990874446	1032.0, Paclitaxelum	313,2	328,86	328,86	C.50
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990018383	1032.0, Paclitaxelum	43,2	45,36	45,36	C.50
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 16,7 ml	5909990018390	1032.0, Paclitaxelum	143,64	150,82	150,82	C.50
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990018406	1032.0, Paclitaxelum	216	226,8	226,8	C.50

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zaw. opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990018420	1032.0, Paclitaxelum	432	453,6	453,6	C.50
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	1032.0, Paclitaxelum	31,49	33,06	33,06	C.50
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	1032.0, Paclitaxelum	55,08	57,83	57,83	C.50
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	1032.0, Paclitaxelum	153,68	161,36	161,36	C.50
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 300 mg	5909990422463	1032.0, Paclitaxelum	481,14	505,2	505,2	C.50
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 30 mg	5909991060619	1032.0, Paclitaxelum	68,04	71,44	71,44	C.50
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 100 mg	5909991060633	1032.0, Paclitaxelum	226,8	238,14	238,14	C.50
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990668878	1032.0, Paclitaxelum	1026,86	1078,2	1078,2	C.50
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990976010	1032.0, Paclitaxelum	100,22	105,23	105,23	C.50
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	5909990976027	1032.0, Paclitaxelum	313,63	329,31	329,31	C.50
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034	1032.0, Paclitaxelum	843,48	885,65	885,65	C.50
Tamoxifenum	Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990127412	1036.0, Tamoxifenum	17,28	18,14	18,14	C.50
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990775316	1036.0, Tamoxifenum	10	10,5	10,5	C.50
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	C.50
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,5	27,5	C.50
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	125,71	132	132	C.50
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	C.50
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinore binum inj	648	680,4	612,36	C.50
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990173624	1042.1, Vinore binum inj	2916	3061,8	3061,8	C.50
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinore binum p.o.	174,59	183,32	183,32	C.50
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	1042.2, Vinore binum p.o.	261,88	274,97	274,97	C.50
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinore binum inj	745,2	782,46	612,36	C.50
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990573349	1042.1, Vinore binum inj	1490,4	1564,92	1564,92	C.50

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zaw. opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990668045	1042.1, Vinore binum inj	64,8	68,04	61,24	C.50
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990668052	1042.1, Vinore binum inj	291,6	306,18	306,18	C.50

Źródło: Obwieszczenie MZ dnia 23 kwietnia 2014 r. ([http://www.mz.gov.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/17572/Obwieszczenie.pdf](http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0004/17572/Obwieszczenie.pdf), data dostępu 06.05.2014 r.)

Tabela 34. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu – leki na receptę

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej:</b> leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Anastrozolum	Anastralan, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	5909990670468	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	58,1	71,75	71,75	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0
Anastrozolum	Anastrozol Bluefish, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	5909990802432		50,76	64,04	64,04		bezpłatny	0
Anastrozolum	Anastrozol medac, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	5909990786497		55,08	68,57	68,57		bezpłatny	0
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909990082162		50,76	64,04	64,04		bezpłatny	0
Anastrozolum	Anastrozole Accord, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909990731299		54	67,44	67,44	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0
Anastrozolum	Anastrozole Orion, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909990924493		70,2	84,45	72,89	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	11,56
Anastrozolum	Anastrozole Orion, tabl. powl., 1 mg	98 szt.	5909990924509		253,8	284,45	255,13		bezpłatny	29,32
Anastrozolum	Ansyl, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990635511		60,18	73,93	72,89	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	1,04
Anastrozolum	Apo-Nastrol, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (blist.)	5909990802050		59,4	73,11	72,89		bezpłatny	0,22
Anastrozolum	Arimidex, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (blist.)	5909990756711		82,62	97,49	72,89		bezpłatny	24,6

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Anastrozolum	Atrozol, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	5909991090029		60,48	74,24	72,89		bezpłatny	1,35
Anastrozolum	Egistrozol, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990082148		61,99	75,83	72,89		bezpłatny	2,94
Exemestanum	Etadron, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	5909990798094		64,8	79,23	78,1	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	1,13
Exemestanum	Glandex, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990812202		83,83	99,21	78,1		bezpłatny	21,11
Exemestanum	Symex, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	5909990853090		63,72	78,1	78,1		bezpłatny	0
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	1 amp.-strz.	5909990082315		238,79	269,33	262,69	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy, Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	ryczałt	9,84
Letrozolum	Apo-Letro, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl. (blist.)	5909990794492		63,72	78,1	78,1	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0
Letrozolum	Aromek, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	5909991060718		64,8	79,23	78,1		bezpłatny	1,13
Letrozolum	Clarzole, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990799923		63,72	78,1	78,1		bezpłatny	0
Letrozolum	Etruzil, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990710201		65,88	80,36	78,1		bezpłatny	2,26
Letrozolum	Femara, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990768516		216	237,99	78,1		Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny
Letrozolum	Lametta, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991061111		66,42	80,93	78,1	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	2,83
Letrozolum	Letralan, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990750627		58,86	72,99	72,99	Wczesny rak piersi w I rzucie	bezpłatny	0

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Letrozolum	Letromedac, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl.	5909990891788		58,86	72,99	72,99	hormonoterapii	bezpłatny	0
Letrozolum	Letrozole Accord, tabl. powł., 2,5 mg	28 szt.	5909990730872		54	67,44	67,44		bezpłatny	0
Letrozolum	Letrozole Apotex, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt. (blister)	5909990908608		63,18	77,53	77,53		bezpłatny	0
Letrozolum	Letrozole Bluefish, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl.	5909990794683		54	67,89	67,89	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0
Letrozolum	Lortanda, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909991039158		64,8	79,23	78,1	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii,	bezpłatny	1,13
Letrozolum	Symletrol, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909990956395		63,72	78,1	78,1	Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0
Letrozolum	Symletrol, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909990956395		63,72	78,1	78,1	Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	bezpłatny	0
Leuprorelinum	Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 11,25 mg	1 zest.	5909990418015	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	895,48	971,06	788,07	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy, Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	ryczałt	191,95
Medroxyprogesteronum	Depo-Provera, zawiesina do wstrzykiwań, 150 mg/ml	1 fiol.a 3,3 ml	5909990236510	127.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - medroksyprogesteron do podawania pozajelitowego	10,96	15,31	15,31	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy	ryczałt	3,2

Źródło: Obwieszczenie MZ dnia 23 kwietnia 2014 r. ([http://www.mz.gov.pl/data/assets/pdf\\_file/0004/17572/Obwieszczenie.pdf](http://www.mz.gov.pl/data/assets/pdf_file/0004/17572/Obwieszczenie.pdf), data dostępu 06.05.2014 r.)