

Nazwa programu:

LECZENIE RAKA PIERSI

ICD-10 C 50 – nowotwór złośliwy sutka

Dziedzina medycyny: onkologia kliniczna

I. Cel programu:

1. Wydłużenie czasu przeżycia chorych na raka piersi z nadekspresją HER-2 lub amplifikacją genu HER-2;
2. Wydłużenie czasu do nawrotu lub progresji choroby;
3. Poprawa jakości życia chorych.

II. Opis problemu medycznego:

Rak piersi to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Etiologia raka piersi, pomimo znacznej liczby prac i analiz, jakie w świecie przeprowadzono, w dalszym ciągu nie jest dostatecznie jasna. Sytuację dodatkowo komplikuje fakt, że ten sam morfologicznie nowotwór może być indukowany przez kilka, a nawet kilkanaście czynników kancerogennych. Coraz częściej jednak w ryzyku zachorowania na raka piersi wskazuje się na uwarunkowania genetyczne; w Polsce około 10 % przypadków raka piersi występuje u kobiet, u których stwierdza się mutacje w obrębie genów, najczęściej w BRCA1, a także w BRCA2. Bez wątpienia na zachorowanie narażone są w większym stopniu kobiety uprzednio już leczone z powodu zmian w piersiach /n.p. na zwyrodnienie włóknisto-torbielowate, zwłóknienie czy raka/. Zasadniczym kryterium prognostycznym w raku piersi jest zaawansowanie nowotworu. Przeżycia 5 letnie w zależności od stopnia pierwotnego zaawansowania klinicznego wynoszą dla stopnia I – 90%, dla stopnia II – 70%, dla stopnia III – 40% i dla stopnia IV – 10%. Stwierdzenie nadmiernej ekspresji receptora HER2 lub kodującego go genu, które występują w ok. 20-30 % raków piersi w znaczącym stopniu pogarsza rokowanie .

Epidemiologia:

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Stanowi około 22% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u Polek. Występuje najczęściej po menopauzie, aczkolwiek zdarzają się również zachorowania u kobiet młodszych.

W 2006 roku stwierdzono w Polsce 13 322 nowe zachorowania na raka piersi (standaryzowany współczynnik zachorowalności – 44,2/100 000). Zachorowalność na raka piersi w latach 2002-2006 utrzymywała się na stałym poziomie. W Polsce rak piersi jest przyczyną największej liczby zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet. W ciągu kilku ostatnich dekad umieralność na raka piersi wzrasta – w 2006 roku zarejestrowano 5212 zgonów (wskaźnik struktury około 13%, standaryzowany współczynnik umieralności 14,8/100 000). Prognozy wzrostu umieralności o 0,7% rocznie wskazują na niedostateczne działania zmierzające do wykrycia nowotworów piersi we wczesnym stadium ich rozwoju. Obserwacja częstości zachorowań w poszczególnych grupach wiekowych wykazała, że drastyczny wzrost zachorowań występował w przedziale wiekowym od 50-65 roku życia.

III. Opis programu

Program obejmuje leczenie trastuzumabem lub lapatynibem chorych na raka piersi z potwierdzoną nadmierną ekspresją receptora HER2 lub amplifikacją genu HER2 oraz jego monitorowanie.

Trastuzumab może być stosowany w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego we wczesnym stadium lub w ramach paliatywnego leczenia w stadium uogólnienia nowotworu.

Lapatynib może być stosowany w ramach paliatywnego leczenia w stadium uogólnienia nowotworu w przypadku wystąpienia progresji po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem.

1. Substancje czynne finansowana w ramach programu:

1.1 Trastuzumab.

Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się z wybiórczo z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER-2). Prowadzi to do zahamowania wzrostu guza i regresji nowotworu.

Do leczenia trastuzumabem kwalifikują się pacjenci, u których stwierdzono nadekspresję HER-2 wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub amplifikację genu HER2 stwierdzoną na podstawie badania FISH (fluorescence in situ hybridization) lub CISH (chromogenic in situ hybridization).

Trastuzumab jest stosowany w leczeniu pacjentek chorych na raka piersi:

- z przerzutami, u których stwierdzono nadmierną ekspresję receptora HER-2 lub amplifikację genu *HER2*
- po radykalnym leczeniu miejscowym, (w tym również po operacji skojarzonej z chemioterapią i/lub radioterapią) u których stwierdzono nadekspresję receptora HER-2 albo amplifikację genu HER-2.

Jednym z istotnych działań niepożądanych trastuzumabu jest upośledzenie czynności skurczowej lewej komory. W związku z tym preparat należy ostrożnie stosować w przypadku współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego. W trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie stanu układu sercowo-naczyniowego (w tym szczególnie frakcji wyrzutu lewej komory serca). Przeciwwskazaniem do stosowania trastuzumabu jest również ciężka niewydolność oddechowa w związku z zaawansowanym nowotworem.

1.2. Lapatynib

Lapatynib jest stosowanym doustnie drobnocząsteczkowym inhibitorem receptorów HER1 i HER2 o działaniu skierowanym na ich wewnątrzkomórkową domenę.

Lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną jest stosowany w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 lub amplifikacją genu HER2, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszym stosowaniu chemioterapii z udziałem antracyklin i taksonoidów oraz trastuzumabu.

Lapatynib należy stosować ostrożnie u chorych z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory i zaburzeniami czynności wątroby, zaburzeniami wchłaniania oraz otrzymujących leki, które wchodzi z nim w negatywną interakcję (np. leki metabolizowane przez enzymy systemu CYP3A4).

2. Kryteria kwalifikacji do programu,

Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną	Leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem
<ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka piersi z przerzutami (IV stopień) – (dla trastuzumabu i lapatynibu z kapecytabiną); 2) udokumentowane niepowodzenie chemioterapii z użyciem antracyklin lub z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin (dla trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z lekiem o działaniu cytotoksycznym), 3) udokumentowane niepowodzenie leczenia z użyciem przynajmniej 2 schematów chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów – (dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii); 4) udokumentowana progresja po uprzednim leczeniu trastuzumabem jest kryterium włączenia do leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną; 5) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu FISH lub CISH); 6) stan sprawności 0 - 2 wg WHO, 7) prawidłowe wskaźniki czynności nerek, 8) prawidłowe wskaźniki czynności wątroby – (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz tzn. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do 	<ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka piersi, 2) nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu FISH lub CISH), 3) nowotwór pierwotnie operacyjny - wyjściowy stopień zaawansowania (I C T1c N0, II -T0-2 N0 - 1 lub III A -T3 N1), 4) zaawansowanie umożliwiające leczenie chirurgiczne po zastosowaniu wstępnej chemioterapii i uzyskaniu możliwości chirurgicznego leczenia o założeniu doszczętnym w stopniu III A (T0-3 N2), 5) leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na: <ol style="list-style-type: none"> a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające), 6) czynniki ryzyka nawrotu raka wykazane na podstawie histologicznego badania materiału pooperacyjnego obejmujące: <ol style="list-style-type: none"> a) obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych dołu pachowego (cecha pN /+/) lub b) największą średnicę guza powyżej 1,0 cm w przypadku nieobecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha pN0),

wartości prawidłowych), 9) prawidłowe wskaźniki czynności szpiku, 10) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50 %. 11) nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z zaawansowanym nowotworem 12) wykluczenie ciąży	7) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50 %, 8) wykluczenie ciąży.
---	---

Nieuzasadnione jest włączanie do leczenia trastuzumabem w ramach leczenia przerzutowego raka piersi świadczeniobiorców, u których zastosowano ten lek w leczeniu adjuwantowym raka piersi.

3. Schematy podawania leków w programie:

3.1 Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem

Zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu wynosi 4 mg/kg masy ciała.

Następnie podaje się cotygodniową dawkę leku 2 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie tygodnia od podania dawki nasycającej.

Alternatywnie zalecany jest poniższy schemat dawek nasycającej i podtrzymującej w monoterapii i leczeniu skojarzonym z paklitakselem, docetakselem lub inhibitorem aromatazy:

Początkowa dawka nasycająca 8 mg/kg masy ciała, a następnie 6 mg/kg po 3 tygodniach, po czym 6 mg/kg powtarzane w 3-tygodniowych odstępach, podawane we wlewie przez około 90 min.

3.2 Leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem

Początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała, a następnie 6 mg/kg po 3 tygodniach, po czym 6 mg/kg powtarzane w 3-tygodniowych odstępach, podawane we wlewie przez ok. 90 minut.

Jeżeli podanie leku z jakichś powodów spóźniło się o 7 dni lub mniej, należy podać jak najszybciej zwykłą dawkę leku (6 mg/kg) (nie czekając do następnego planowanego cyklu), a następnie należy podawać dawki podtrzymujące 6 mg/kg co 3 tygodnie, zgodnie z uprzednim planem leczenia.

Jeżeli podanie leku opóźniło się o więcej niż 7 dni, wtedy należy ponownie podać dawkę nasycającą (8 mg/kg przez ok. 90 minut), a następnie podawać kolejne podtrzymujące dawki leku (6 mg/kg) co 3 tygodnie od tego momentu.

Świadczeniobiorców z wczesnym rakiem piersi należy leczyć przez 1 rok lub do momentu nawrotu choroby.

Lek podaje się w 90-minutowym wlewie dożylnym. Świadczeniobiorcy powinni być obserwowani przez co najmniej 6 godzin, od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez 2 godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów, pod kątem wystąpienia objawów takich jak: gorączka, dreszcze lub innych objawów związanych z wlewem dożylnym. Przerwanie wlewu może pomóc w kontrolowaniu tych objawów. Wlew może być wznowiony po zmniejszeniu nasilenia objawów. Jeżeli pierwsza dawka nasycająca była dobrze tolerowana, dawki kolejne mogą być podawane w 30-minutowym wlewie.

Świadczeniodawca musi dysponować zestawem do udzielania pierwszej pomocy.

Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie trastuzumabem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.

3.3 Leczenie uogólnionego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną

Zalecana dawka dobową lapatynibu wynosi 1250 mg (5 tabletek jednorazowo w ciągu doby-dawki dobowej nie należy dzielić). Leczenie lapatynibem należy prowadzić codziennie do wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

Kapecytabinę w skojarzeniu z lapatynibem należy stosować w dobowej dawce 2000 mg/m² powierzchni ciała (dwie dawki podzielone) w dniach 1-14 w cyklach 21-dniowych.

4. Monitorowanie programu

Na monitorowanie programu składa się:

a) monitorowanie leczenia.

W celu przeprowadzenia kwalifikacji pacjenta do udziału w programie i monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać w wyznaczonych terminach badania, których lista i harmonogram wykonania zawiera załącznik nr 1 do programu.

Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

b) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych ujętych w załączniku nr 4 do umowy.

c) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze Raka piersi (SMPT-Rak piersi), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.

5. Kryteria wyłączenia z programu:

Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną	Leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem
1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek podawany w programie, 2) toksyczność wg WHO powyżej 3, zwłaszcza wystąpienie objawów zahamowania czynności szpiku, objawów niewydolności krążenia, 3) stan sprawności 3 – 4 wg WHO, 4) progresja choroby w trakcie stosowania leku	1) rozpoznanie przewodowego raka przedinwazyjnego, 2) zaawansowanie w stopniach I A oraz IIIB, III C i IV, 3) progresja choroby w trakcie stosowania leku 4) niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA), 5) niestabilność hemodynamiczna w

<ul style="list-style-type: none">- wystąpienie nowych zmian nowotworowych lub- stwierdzenie progresji istniejących zmian – zwiększenie o przynajmniej 20% najmniejszego wymiaru istniejącej zmiany pojedynczej lub sumy najdłuższych wymiarów w przypadku mnogich zmian,5) niewydolność krążenia i niewydolność wieńcowa oraz niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,6) ciąża.	<p>przebiegu choroby wieńcowej lub zastawkowej wady serca oraz nadciśnienia tętniczego i innych sytuacji klinicznych (np. wieloletnia lub niekontrolowana cukrzyca),</p> <ul style="list-style-type: none">6) frakcja wyrzutu lewej komory serca poniżej 50 % wykazana w badaniu ECHO lub MUGA,7) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi,8) współistnienie innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy i podstawnokomórkowego raka skóry,9) okres ciąży i karmienia piersią,10) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białka mysie lub substancje pomocnicze.
---	--

6. Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu terapeutycznego, ujęto w załączniku nr 3 do Zarządzenia.

Załącznik nr 1 do programu

Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną

Badania przy kwalifikacji	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu	
	1. badanie immunohistochemiczne lub FISH (ocena nadekspresji receptora HER2, obecność receptorów ER i PGR) 2. morfologia krwi z rozmazem, 3. poziom kreatyniny 4. poziom AlAT 5. poziom AspAT 6. stężenie bilirubiny	1. USG jamy brzusznej 2. RTG - klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian) 3. scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej) 4. EKG, badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca) 5. konsultacja kardiologiczna

Monitorowanie leczenia	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
Badanie przeprowadzane co 3 tygodnie	1. morfologia krwi z rozmazem, 2. poziom kreatyniny 3. poziom AlAT 4. poziom AspAT 5. stężenie bilirubiny
Badania przeprowadzane co trzy podania trastuzumabu	1. USG jamy brzusznej 2. RTG - klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian) 3. scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej) 4. EKG 5. badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca)

Leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem

Badania przy kwalifikacji	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu	
	1. badanie immunohistochemiczne lub FISH lub CISH (ocena nadekspresji receptora HER2, obecność receptorów ER i PGR) 2. morfologia krwi z rozmazem, 3. poziom kreatyniny 4. poziom AlAT 5. poziom AspAT 6.. stężenie bilirubiny	1. USG jamy brzusznej 2. RTG - klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od oceny od możliwości oceny wymiarów zmian) 3. scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej) 4. EKG, badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca) 5. konsultacja kardiologiczna

Monitorowanie leczenia	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu	
Badanie przeprowadzane co 3 tygodnie	1. morfologia krwi z rozmazem, 2. poziom kreatyniny, 3. poziom AlAT 4. poziom AspAT, 5. stężenie bilirubiny, 6. EKG	
Badania przeprowadzane w 9, 18, 27, 36 i 45 tygodniu oraz następnie w przypadku kontynuacji leczenia co trzy podania trastuzumabu	badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca)	