

Verzenios[®] (abemacyklib) w leczeniu
HR-dodatniego, HER2-ujemnego
raka piersi miejscowo zaawansowanego
lub z przerzutami w skojarzeniu
z niesteroidowym inhibitorem
aromatazy

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2019

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.
ul. Zwirki i Wigury 18A,
02-092 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel analizy	9
2 Nowotwór złośliwy piersi	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.2 Klasyfikacja.....	11
2.3 Rozpoznanie i diagnostyka	17
2.4 Etiologia i patogenezą	24
2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	26
2.6 Leczenie i profilaktyka	28
2.6.1 Okołooperacyjne leczenie systemowe	31
2.6.2 Rak miejscowo zaawansowany (stopień T3N0 i III)	32
2.6.3 Leczenie nawrotów miejscowych lub regionalnych	35
2.6.4 Rak uogólniony (stopień IV)	35
2.6.5 Inhibitory CDK 4/6	41
2.6.6 Monitorowanie postępu choroby	42
2.6.7 Wytyczne praktyki klinicznej.....	44
2.6.8 Dostępne opcje terapeutyczne refundowane w Polsce.....	58
2.7 Epidemiologia raka piersi	59
2.7.1 Zachorowalność i chorobowość	59
2.7.2 Śmiertelność.....	63
2.7.3 Przeżywalność.....	67
2.8 Obciążenie społeczno-ekonomiczne	69
2.9 Jakość życia chorych na raka piersi	73
2.10 Populacja docelowa	74
2.10.1 Wybór populacji docelowej	74
2.10.2 Liczebność populacji docelowej.....	74
3 Interwencja - Verzenios® (abemacyklib)	79
3.1 Charakterystyka interwencji	79
3.2 Mechanizm działania.....	79
3.3 Zarejestrowane wskazania	80
3.4 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu	80
3.4.1 Verzenios® stosowany w skojarzeniu z terapią hormonalną.....	80
3.4.2 Modyfikacja dawki	80
3.4.3 Inhibitory CYP3A4.....	83
3.4.4 Szczególne grupy pacjentów	83
3.5 Przeciwwskazania	84

3.6	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	84
3.7	Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	85
3.7.1	Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę abemacyklibu.....	85
3.7.2	Wpływ abemacyklibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych.....	86
3.8	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	86
3.9	Działania niepożądane	87
3.9.1	Zestawienie działań niepożądanych.....	87
3.9.2	Opis wybranych działań niepożądanych	89
3.10	Warunki refundacji dla Verzenio [®]	90
3.11	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	91
3.12	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	93
3.13	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	93
4	Komparatory	95
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	95
4.2	Tamoksyfen	97
4.2.1	Mechanizm działania	97
4.2.2	Zarejestrowane wskazania	97
4.2.3	Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu	98
4.2.4	Przeciwwskazania.....	98
4.2.5	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	98
4.2.6	Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	99
4.2.7	Ciąża i laktacja.....	100
4.2.8	Działania niepożądane	101
4.3	Anastrozol.....	103
4.3.1	Mechanizm działania	103
4.3.2	Zarejestrowane wskazania	103
4.3.3	Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu	104
4.3.4	Przeciwwskazania.....	104
4.3.5	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	104
4.3.6	Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	105
4.3.7	Ciąża i laktacja.....	105
4.3.8	Działania niepożądane	105
4.4	Letrozol	107
4.4.1	Mechanizm działania	107
4.4.2	Zarejestrowane wskazania	108
4.4.3	Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu	108
4.4.4	Przeciwwskazania.....	109
4.4.5	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	109
4.4.6	Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	110
4.4.7	Ciąża i laktacja.....	110

4.4.8	Działania niepożądane	110
4.5	Eksemestan	114
4.5.1	Mechanizm działania	114
4.5.2	Zarejestrowane wskazania	115
4.5.3	Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu	115
4.5.4	Przeciwwskazania	115
4.5.5	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	115
4.5.6	Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	116
4.5.7	Ciąża i laktacja.....	116
4.5.8	Działania niepożądane	117
4.6	Fulwestrant.....	118
4.6.1	Mechanizm działania	119
4.6.2	Zarejestrowane wskazania	119
4.6.3	Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu	119
4.6.4	Przeciwwskazania	120
4.6.5	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	120
4.6.6	Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	121
4.6.7	Ciąża i laktacja.....	121
4.6.8	Działania niepożądane	122
5	Oceniane punkty końcowe	125
6	Schemat PICOS	127
7	Aneks 1. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji	129
8	Aneks 2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.	130
9	Aneks 2. Zapisy Programu Lekowego dla Verzenios	151
	Spis rysunków.....	156
	Spis tabel	158
	Bibliografia	161

Wykaz skrótów i akronimów

AGO	<i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie</i>
AJCC	Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
ANC	bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. <i>absolute neutrophil counts</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
BCRP	białko warunkujące oporność lekową w raku piersi (ang. <i>breast cancer resistance protein</i>)
BCT	leczenie oszczędzające w raku piersi (ang. <i>Brest Conserving Therapy</i>)
CDC	geny warunkujące cykl podziału komórek (ang. <i>cell division cycle</i>)
CDK4	kinaza zależna od cyklin 4 (ang. <i>cyclin-dependent kinase 4</i>)
CDK6	kinaza zależna od cyklin 6 (ang. <i>cyclin-dependent kinase 6</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CISH	chromogeniczna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>chromogenic in situ hybridization</i>)
CTH	chemioterapia (ang. <i>chemotherapy</i>)
DCIS	rak przewodowy (ang. <i>ductal carcinoma in situ</i>)
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i>)
ER	receptor estrogenowy (ang. <i>estrogen receptor</i>)
ESO-ESMO	<i>European School of Oncology - European Society of Medical Oncology</i>
EUSOMA	Europejskie Towarzystwo Specjalistów Raka Piersi (ang. <i>European Society of Breast Cancer Specialists</i>)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>)
GnRH	gonadoliberyna (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR	receptor hormonalny (ang. <i>hormone receptor</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IHC	metoda immunohistochemiczna (ang. <i>immunohistochemistry</i>)
INAHTA	<i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care</i>
ISH	hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>in situ hybridization</i>)
Ki67	marker komórkowej proliferacji
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCIS	rak zrazikowy (ang. <i>lobular carcinoma in situ</i>)
LHRH	agonista hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i>)
MATE	białko ekstruzji wielolekowej i toksyn (ang. <i>multidrug and extrusion toxin protein</i>)
MR	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NG	stopień jądrowy (ang. <i>nuclear grade</i>)
NSAI	niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. <i>non-steroidal aromatase inhibitors</i>)
OCT2	transporter organicznych kationów typu 2 (ang. <i>organic cation transporter 2</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PgR	receptor progesteronowy (ang. <i>progesteron receptor</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badania (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PLN	nowy złoty polski
pTNM	klasyfikacja służąca do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. <i>pathologic Tumour-Node-Metastasis</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RB	białko retinoblastomy (ang. <i>retinoblastoma protein</i>)
RTG	rentgenografia
RTH	radioterapia (ang. <i>radiotherapy</i>)
SEOM	<i>Servicio de Oncología Médica</i>
TK	tomografia komputerowa
TNM	ang. <i>Tumour-Node-Metastasis</i>
UDH	wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe (ang. <i>usual ductal hyperplasia</i> , UDH)
UICC	Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (ang. <i>The Union for International Cancer Control's</i>)
USG	badanie ultrasonograficzne
VNPI	wskaźnik rokowniczy van Nuys (ang. <i>Van Nuys Prognostic Index</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego Verzenio® (substancja czynna abemacyklib) stosowanego w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*, NSAI) – anastrozol lub letrozol, w leczeniu raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. *hormone receptor*, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2, dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), miejscowo zaawansowanego lub lokalnie nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego, bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi.

Niniejszy wniosek zakłada finansowanie produktu leczniczego zawierającego abemacyklib w ramach Programu Lekowego „Leczenie przerzutowego raka piersi abemacyklibem (preparatem Verzenio®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (anastrozolem lub letrozolem)”. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Verzenio® w dawce 50 mg, 100 mg oraz 150 mg w opakowaniu po 70 tabletek.

Abemacyklib jest silnym i wybiórczym inhibitorem zależnych od cyklin kinaz typu 4. i 6. (CDK4 i CDK6), a w analizach enzymatycznych najsilniej hamuje cyklinę D1/CDK4. Abemacyklib uniemożliwia fosforylację białka retinoblastomy (ang. *retinoblastoma protein*, RB), blokując w cyklu komórkowym przejście od fazy G1 do fazy S podziałów komórkowych, co prowadzi do zahamowania rozrostu guza. Leki z grupy inhibitorów CDK 4/6 hamują fosforylację białka RB które jest odpowiedzialne za regulację cyklu komórkowego, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego. Zgodnie z wynikami badań przedklinicznych krótkotrwała inhibicja kinaz CDK 4/6 skutkuje chwilowym zatrzymaniem cyklu komórkowego w fazie G1, natomiast długotrwała inhibicja CDK 4/6 prowadzi do apoptozy lub starzenia się komórki. Abemacyklib silnie i selektywnie hamuje kinazy CDK 4/6, a właściwości przeciwnowotworowe można zwiększyć dzięki skojarzeniu z hormonoterapią. Inhibitory CDK 4/6 hamują fosforylację białka RB, dzięki czemu wykazują skuteczność w niwelowaniu hormonooporności.

Nowotwór piersi jest drugim najczęściej występującym nowotworem na świecie - według danych GLOBOCAN w 2012 r. zdiagnozowano 1,67 mln nowych przypadków raka piersi, co stanowiło ok. 25% wszystkich rozpoznań nowotworów. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce - stanowi 23% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów w 2016 r. Ogółem w 2016 r. odnotowano 18 615 zachorowań na raka piersi u kobiet. Rak piersi zajmuje piąte miejsce na świecie pod względem zgonu z powodu nowotworów (522 tys. przypadków).

Wybór metody leczenia miejscowego lub systemowego, w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, powinien zostać przeprowadzony z wykorzystaniem wyników oceny klinicznej i patomorfologicznej. Należy przy tym uwzględnić m.in.: ekspresję receptora estrogenowego (ang. *estrogen receptor*, ER)/receptora progesteronowego (ang. *progesteron receptor*, PgR) oraz stan HER2. U pacjentek z silną ekspresją ER i PgR zamiast chemioterapii można zastosować hormonoterapię. Wybór leczenia raka piersi w stopniu IV uzależniony jest od wielu czynników, m.in. od ekspresji ER/PgR i stanu HER2. W przypadku pacjentek z ekspresją ER/PgR zalecane jest rozważenie w pierwszej kolejności hormonoterapii.

Aktualnie dostępne w ramach wykazu leków dostępnych na receptę w Polsce i refundowane opcje terapeutyczne w leczeniu raka piersi to anastrozol, eksemestan, fulwestrant, goserelina, letrozol, medroksyprogesteron, octan megestrolu oraz tamoksyfen, ponadto, w ramach chemioterapii we wskazaniu ICD-10 C50 finansowanych jest 19 substancji. Biorąc pod uwagę wnioskowany Program Lekowy, który obejmuje pacjentki bez wcześniejszej hormonoterapii w zaawansowanym raku piersi oraz pacjentki u których doszło do progresji w okresie dłuższym niż 12 miesięcy od jej zakończenia, przedstawione wytyczne praktyki klinicznej oraz [redacted] jako

komparatory dla wnioskowanej interwencji wybrano NSAI (anastrozol lub letrozol) oraz tamoksyfen. Jako komparatory dodatkowe wybrano eksemestan oraz fulwestrant.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną NICE 2019. Abemacyklib jest rekomendowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego hormonozależnego, HER2-ujemnego raka piersi w pierwszej linii leczenia. Badanie kliniczne wykazało, że abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do samego inhibitora aromatazy. Nie jest znany wpływ abemacyklibu na przeżycie całkowite, dane wciąż są zbierane.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto. Abemacyklib kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).



W wyniku analizy badań klinicznych ustalono, że w analizie klinicznej, w ramach oceny skuteczności należy uwzględnić: przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite, odpowiedź klinicznie istotną, odpowiedź na leczenie, odpowiedź całkowitą, częściową odpowiedź, stabilizację choroby, progresję choroby, odsetek kontroli choroby, czas trwania odpowiedzi, jakość życia pacjentów. W ocenie bezpieczeństwa należy uwzględnić: zdarzenie niepożądane, poważne zdarzenie niepożądane, zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, zgon z dowolnej przyczyny, przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego. Należy poszukiwać badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami, a w przypadku braku takich badań konieczne będzie przeprowadzenie porównań pośrednich (poprzez wspólny komparator) - wstępne wyniki sugerują konieczność porównań poprzez NSAI.

Analizę ekonomiczną, zgodnie z wymogami formalnymi, należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ + pacjent). Dobór techniki analitycznej dla przeprowadzenia analizy ekonomicznej należy wybrać zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej.

W ramach analizy wpływu na budżet należy oszacować wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji preparatu abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji HER2, miejscowo zaawansowanego raka piersi lub z przerzutami, u pacjentów po uprzedniej hormonoterapii. Analizę kosztów terapii abemacyklibem należy przeprowadzić na tle kosztów wybranych komparatorów stosowanych w hormonoterapii.

1 Cel analizy

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego Verzenios® (substancja czynna abemacyklib) stosowanego w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*, NSAi) – anastrozol lub letrozol, w leczeniu raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. *hormone receptor*, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), miejscowo zaawansowanego lub lokalnie nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego¹, bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi. ██████████

W szczególności celem jest zbudowanie opisu problemu decyzyjnego w schemacie PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) :

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- proponowana interwencja (I),
- proponowane komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj włączonych badań (S).

Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o objęcie refundacją produktu leczniczego Verzenios® w dawce 50 mg, 100 mg oraz 150 mg w opakowaniu po 70 tabletek.

W niniejszej analizie uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego (rozd. 2),
- przegląd aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w ww. wytycznych klinicznych (rozd. 2.6.7),
- wybór i oszacowanie liczebności populacji docelowej (rozd. 2.10),
- opis analizowanej interwencji (rozd. 3.),
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych (rozd. 4.),

¹W przypadku kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym wymagane jest skojarzenie hormonoterapii z farmakologiczną ablacją jajników z zastosowaniem agonisty hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (aLHRH).

- opis efektów zdrowotnych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego (rozdz. 5),
- przegląd rekomendacji agencji HTA (ang. *Health Technology Assessment*), w tym zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*) (rozdz. 3.13),
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS wraz z opisem strategii opracowania dokumentacji HTA dla analizowanego leku (rozdz. 6.).

2 Nowotwór złośliwy piersi

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak piersi (ICD-10: C50) [WHO ONLINE] (rak sutka, łac. *carcinoma mammae*, ang. *breast cancer*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego [Krzemieniecki 2016]. Występuje przede wszystkim u kobiet, rzadko zdarza się również u mężczyzn, u których występuje zazwyczaj w stadiach bardziej zaawansowanych, z częstszym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych i tym samym z gorszym rokowaniem niż u kobiet [ESMO 2013, Kornafel 2011].

Klasyfikacja ICD-10 wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO):

Tab. 1. Klasyfikacja ICD-10.

ICD-10	C50 Nowotwór złośliwy sutka
	C50.0 Brodawka i otoczka brodawki sutkowej
	C50.1 Centralna część sutka
	C50.2 Ćwiartka górna wewnętrzna sutka
	C50.3 Ćwiartka dolna wewnętrzna sutka
	C50.4 Ćwiartka górna zewnętrzna sutka
	C50.5 Ćwiartka dolna zewnętrzna sutka
	C50.6 Część pachowa sutka
	C50.8 Zmiana przekraczająca granice sutka
	C50.9 Nieokreślony nowotwór złośliwy sutka

Źródło: opracowanie na podstawie [WHO ONLINE]

2.2 Klasyfikacja

Zgodnie z uproszczoną klasyfikacją raka piersi wg WHO zmiany obejmujące struktury gruczołowe (nabłonkowe) piersi dotyczą:

- łagodnych zmian rozrostowych,
- wewnątrzprzewodowych zmiany rozrostowych (ang. *usual ductal hyperplasia*, UDH),
- zmian prekursorowych – raka przewodowego in situ (ang. *ductal carcinoma in situ*, DCIS) i raka zrazikowego in situ (ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS),
- zmian brodawkowych,
- naciekającego raka piersi [PTOK 2018].

DCIS w czystej postaci nie powodują przerzutów, cechują się również dobrymi rokowaniami. Nie są jednolitym schorzeniem, dlatego rozpoznanie powinno uwzględniać stopień zróżnicowania (niski, pośredni, wysoki) oraz ewentualnie stopień jądrowy (ang. *nuclear grade*, NG) NG1, NG2, NG3, podtyp histologiczny, wielkość zmiany, szerokość marginesów chirurgicznych oraz obecność martwicy w utkanii [PTOK 2018]. Powyższe

cechy wraz z wiekiem chorej stanowią elementy wskaźnika rokowniczego Van Nuys (ang. *Van Nuys Prognostic Index*, VNPI) - por. Tab. 2 [Jassem 2013].

Tab. 2. Indeks Van Nuys.

Charakterystyka	Liczba punktów		
	1	2	3
wielkość guza (mm)	<15	15-40	≥41
marginesy wycięcia (mm)	≥10	1-9	<1
stopień złośliwości histologicznej/ martwica	niski/ bez obecności martwicy	niski/ z obecnością martwicy	wysoki/ z obecnością martwicy
wiek chorej	>60	40-60	<40

Źródło: opracowanie na podstawie [Jassem 2013]

LCIS nie jest nowotworem ani stanem przedrakowym, ale jego występowanie związane jest z podwyższonym ryzykiem zachorowania na naciekającego raka piersi. Wg WHO wyróżnia się trzy podtypy LCIS: klasyczny, wariant z martwicą oraz wariant ze znaczną atypią (charakterystyczną dla raka przewodowego in situ, ale bez ekspresji e-kadheryny, typowej dla rozrostów przewodowych) [PTOK 2018].

Wśród raków naciekających wyróżnia się raka naciekającego bez specjalnego typu (dawniej rak przewodowy), raki zrazikowe, rdzeniaste, śluzotwórcze, cewkowe i inne rzadkie typy [PTOK 2018].

Rak naciekający bez specjalnego typu stanowi ok. 70-80% inwazyjnych raków piersi. Drugim najczęściej występującym (ok. 10%) rakiem inwazyjnym jest rak zrazikowy. Inne rodzaje raków naciekających, tj. rdzeniasty, śluzotwórczy, cewkowy i inne rzadkie typy, występują znacznie rzadziej [PTOK 2018].

Z uwagi na znaczne różnice w biologicznych cechach raków piersi dodatkowo podaje się klasyfikację stopnia ich histologicznej złośliwości (nie stosuje się jej tylko w raku rdzeniastym i mikroinwazyjnym) według klasyfikacji Blooma-Richardsona-Scarffa, zmodyfikowanej przez Elstona i Ellisa, klasyfikacja ta jest zalecana przez WHO oraz Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (ang. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC) [PTOK 2018].

Skala ta uwzględnia następujące mikroskopowe cechy nowotworu:

- tworzenie cewek (wyraźne > 75%, umiarkowane 10-75%, nieznaczne < 10%),
- pleomorfizm jądrowy (stopień atypii jąder) (małe, regularne, jednorodne; umiarkowanie powiększone i niejednorodne; wyraźnie pleomorficzne),
- liczba figur podziału komórek raka (zależy od wielkości pola widzenia mikroskopu).

Na podstawie sumarycznej liczby punktów wyróżnia się 3 stopnie złośliwości raka, przy czym im wyższa suma punktów tym gorsze prognozy:

- stopień 1 (G1) (3-5 punktów) - rak dobrze zróżnicowany, z dobrym rokowaniem;
- stopień 2 (G2) (6-7 punktów) - rak średnio zróżnicowany, ze średnim rokowaniem;
- stopień 2 (G3) (8-9 punktów) - rak źle zróżnicowany, ze złym rokowaniem [PTOK 2018].

W Tab. 3. przedstawiono rokowania w zależności od typu histologicznego [Jassem 2013, Kornafel 2011].

Tab. 3. Rokowanie w zależności od typu histologicznego raka piersi.

Rokowanie	Rak piersi
Dobre	rak zrazikowy przedinwazyjny rak przewodowy przedinwazyjny rak śluzowaty rak rdzeniasty
Średnie	rak zrazikowy inwazyjny rak przewodowy inwazyjny rak apokrynowy
Złe	postać zapalna raka rak z komórek sygnetycznych rak z komórek zawierających lipidy rak metaplastyczny

Źródło: opracowanie na podstawie [Kornafel 2011]

Stopień zaawansowania nowotworu oceniany jest przez patologa (w badaniu mikroskopowym) z wykorzystaniem klasyfikacji pTNM (ang. *pathologic Tumour-Node-Metastasis*). W Tab. 4. przedstawiono klasyfikację pTNM raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC i Międzynarodowej Unii do Walki z Rakiem (ang. *The Union for International Cancer Control's, UICC*) z 2017 r., zaś w Tab. 5. stopień zaawansowania raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC [PTOK 2018].

Tab. 4. Klasyfikacja pTNM raka piersi.

Cecha	Stopień	Objawy	
pT	TX	Nie można ocenić guza	
	T0	Guz nieobecny	
	Tis		Rak <i>in situ</i>
		Tis (DCIS)	Rak przewodowy <i>in situ</i>
		Tis (Paget)	Rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi)
	T1		Rak naciekający ≤ 20 mm
		T1mi	Rak naciekający ≤ 1 mm
		T1a	Rak naciekający >1 mm i ≤ 5 mm
		T1b	Rak naciekający >5 mm i ≤ 10 mm
		T1c	Rak naciekający >10 mm i ≤ 20 mm
	T2	Rak naciekający >20 mm i ≤ 50 mm	
	T3	Rak naciekający >50 mm	
	T4		Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nienaciekanie wyłącznie skóry właściwej)
		T4a	Naciekanie ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych)
		T4b	Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego

Cecha	Sto pie ń	Objawy	
		T4c T4a + T4b	
		T4d Rak zapalny	
pN	NX	Nie można ocenić węzłów	
	N0		Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
		N0(i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC
		N0(i+)	Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) $\leq 0,2$ mm lub ≤ 200 komórek
		N0 (mol-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej)
		N0 (mol+)	Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC
	N1		Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych
		N1mi	Mikroprzerzuty $> 0,2$ mm lub > 200 komórek w 1-3 węzłach chłonnych
		N1a	Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym > 2 mm)
		N1b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB)
		N1c	N1a + N1b
	N2		Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłach chłonnych
		N2a	Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej w jednym > 2 mm)
		N2b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
	N3		Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub w węźle nadobojczykowym lub > 3 pachowe i piersiowe wewnętrzne
		N3a	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub w węźle podobojczykowym (III piętro dołu pachowego)
		N3b	Pachowe > 3 i piersiowe wewnętrzne
		N3c	Przerzut w węźle nadobojczykowym
pM	M0	Bez przerzutów	
	M0(i+)	Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych $\leq 0,2$ mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów	
	M1	Przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)	

HE - hematoksylina; IHC - badanie immunohistochemiczne; M - przerzuty (ang. *metastases*); N - węzły chłonne (ang. *nodes*); pTNM - klasyfikacja służąca do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu; T - guz (ang. *tumor*)

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2018]

Tab. 5. Stopień zaawansowania raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC.

Stopień	Klasyfikacja		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Każde T	N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

AJCC – Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (ang. *American Joint Committee on Cancer*); M - przerzuty (ang. *metastases*); N - węzły chłonne (ang. *nodes*); pTNM - klasyfikacja służąca do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu; T - guz (ang. *tumor*); UICC – Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (ang. *The Union for International Cancer Control's*)

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2018]

Na podstawie oceny ekspresji genów wyróżniono pięć podtypów raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER2, bazalny oraz „typu normalnej piersi”. W praktyce klinicznej do określenia tych podtypów niezbędne jest przeprowadzenie trudno dostępnych badań genetycznych. Z tego względu zastąpiono je surogatami opartymi na rutynowo ocenianych kryteriach patologicznych. Poszczególne podtypy różnicuje się na podstawie odpowiedniej kombinacji poniższych cech:

- stan receptorów steroidowych - estrogenowych (ang. *estrogen receptor*, ER) i progesteronowych (ang. *progesteron receptor*, PgR),
- ekspresja HER2,
- wskaźnika proliferacji Ki-67 [PTOK 2018].

W tabeli poniżej (por. Tab. 6.) przedstawiono definicje podtypów naciekającego raka piersi na podstawie oceny z badania immunohistochemicznego surogatów.

Tab. 6. Definicje biologiczne podtypów raka piersi na podstawie oceny z badania immunohistochemicznego.

Podtyp raka piersi		Definicja kliniczno-patologiczna	
Luminalny	luminalny A	ER+ PgR+ HER2- Ki-67 <20%	
	luminalny B	ER+ PgR każdy HER2- Ki-67: ≥ 20%	
		ER+ PgR < 20% HER2- Ki-67 każdy	
	HER2+	luminalny HER2+	ER+ PgR każdy HER2+ Ki-67 każdy
		nieluminalny HER2+	ER- PgR- HER2+ Ki-67 każdy
Rak trójjemny		ER- PgR- HER2- Ki-67 każdy	

ER –receptor estrogenowy (ang. *estrogen receptor*); HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); Ki67 – marker komórkowej proliferacji; PgR – receptor progesteronowy (ang. *progesteron receptor*)

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2018]

2.3 Rozpoznanie i diagnostyka

Podejrzeniem nowotworu jest stwierdzenie, na podstawie badania palpacyjnego, guzka w piersi lub zmiany skórnej lub nieprawidłowej zmiany w mammografii wykonanej w ramach badań przesiewowych. Potwierdzenie następuje na podstawie wyników badania cytologicznego lub materiału histologicznego pobranego metodą biopsji (aspiracyjnej cienkoigłowej lub gruboigłowej) [Krzemieniecki 2016]. Przed każdą procedurą diagnostyczną zalecane jest przeprowadzenie badania podmiotowego i przedmiotowego, uwzględniającego wywiad rodzinny i określenie stanu przedmenopauzalnego. Badania te uzupełniane są badaniami laboratoryjnymi (morfologia krwi, wskaźniki czystości nerek i wątroby, aktywność fosfatazy zasadowej, stężenie wapnia) oraz badaniami obrazowymi i rentgenografią (RTG) klatki piersiowej. Dodatkowo w stadium III przeprowadzane jest badanie scyntygraficzne kości oraz badanie ultrasonograficzne (USG) lub tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy mniejszej [Jassem 2013].

Najistotniejszym elementem diagnostyki nowotworowej jest badanie mikroskopowe, które jako jedyne pozwala na rozpoznanie nowotworu - techniki obrazowe umożliwiają jedynie wykrycie. Badanie mikroskopowe stanowi bezwzględny warunek rozpoczęcia leczenia [Jassem 2013].

Badania pomocnicze (laboratoryjne, obrazowe) służące do określenia stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej przed rozpoczęciem leczenia obejmują:

- mammografię - podstawowe badanie służące do rozpoznawania raka piersi (występowanie mikrozwapnień lub nieostro ograniczonego zagęszczenia tkanek miękkich na obrazie mammograficznym nasuwa podejrzenie nowotworu piersi);
- USG - badanie uzupełniające mammografię umożliwiające rozpoznanie torbieli i włókniakogruczołaków, szczególnie przydatne do badania piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej, u których ocena mammograficzna jest trudna;
- rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance*, MR) - badanie o największej czułości pozwalające na dokładne zobrazowanie morfologii piersi i wykrycie małych guzków; przydatne w ocenie rozległości naciekania nowotworu (przede wszystkim w przypadku rozbieżności wyników mammografii i USG);
- badania morfologiczne - służą do klasyfikacji histologicznej raka piersi;
- badania molekularne - pozwalają wyróżnić główne podtypy raka piersi (por. Tab. 6.);
- badania laboratoryjne - rola markerów surowiczych w rozpoznawaniu nowotworu piersi nie jest określona i nie zaleca się ich oznaczania w rutynowej praktyce [Jassem 2013, Krzemieniecki 2016].

Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*, PET) może zostać zastosowana w celu ułatwienia oceny odpowiedzi na wstępną chemioterapię oraz w rozpoznawaniu nawrotu po radykalnym leczeniu, w przypadku gdy wyniki innych badań nie są jednoznaczne. Pozwala również na ujawnienie bezobjawowych ognisk przerzutów w odległych narządach [Jassem 2013].

Niezbędnym elementem badania patomorfologicznego jest ocena ekspresji receptorów ER i PgR, stanu HER2 oraz wskaźnika proliferacji Ki-67. Ocena ekspresji ER (przy użyciu metod immunohistochemicznych) zaleca się oceniać w każdym naciekającym raku piersi i DCIS, dodatkowo w przypadku raka naciekającego także ekspresję PgR, stan HER2 i Ki67. Ocena ekspresji ER i PgR przeprowadza się w materiale tkankowym, istnieje możliwość oceny metodą immunopatologiczną w preparatach cytologicznych, jednak jest to badanie o mniejszej wiarygodności stosowane w przypadku braku możliwości pobrania materiału tkankowego. Stan HER2 metodą immunohistochemiczną zaleca się określać w materiale tkankowym (biopsja gruboigłowa, wycinek guza), nie zaś w materiale cytologicznym z uwagi na konieczność zachowania błon komórkowych w materiale. Powszechnie stosowana jest 4-stopniowa skala oceny barwnej- por. Tab. 7. [PTOK 2018].

Z klinicznego punktu widzenia wynik 0 i 1+ określany jest jako ujemny, zaś 3+ jako dodatni. Wynik ekspresji 2+ jest wartością graniczną (niejednoznaczną) i wymaga dokonania oceny liczby kopii genu HER2 metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. *fluorescence in situ hybridization*, FISH) lub chromogenicznej hybrydyzacji in situ (ang. *chromogenic in situ hybridization*, CISH). Szczegółowe informacje dot. oceny amplifikacji genu HER2 metodą FISH przedstawiono na rysunkach poniżej [Jassem 2013].

Tab. 7. Skala oceny barwienia metodą immunohistochemiczną receptora HER2 i jej ocena.

Wynik	Interpretacja (stan receptora HER2)
0	Wynik ujemny
1+	
2 [†]	Wynik niejednoznaczny (graniczny), wymaga dalszego postępowania diagnostycznego – ocena metodą ISH z tego samego materiału lub ponownej oceny IHC, lub ISH z innego materiału z badanego nowotworu
3 [#]	Dodatni

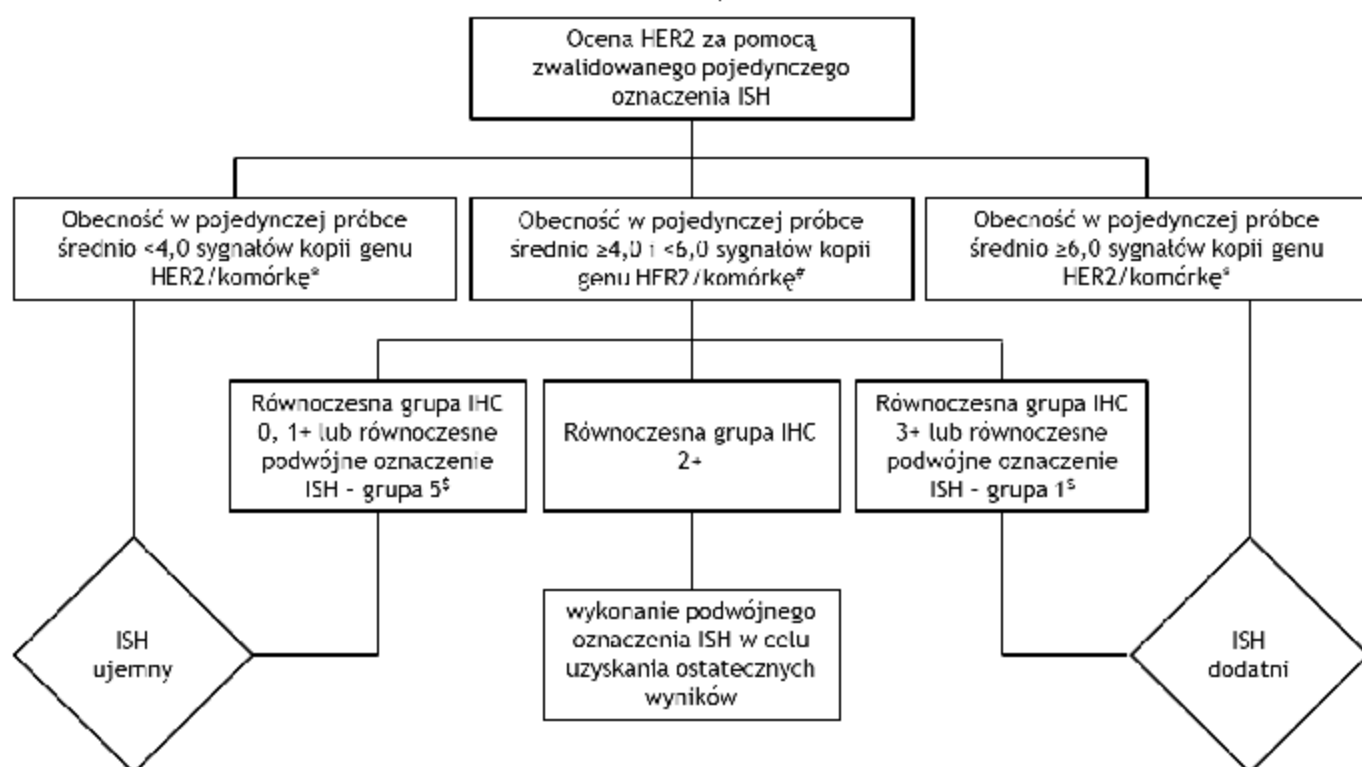
* Słabe lub średnie całkowite wybarwienie błonowe w $\geq 10\%$ komórek raka naciekającego lub silne całkowite wybarwienie błonowe w $< 10\%$ komórek raka naciekającego.

Silne całkowite wybarwienie błonowe w $\geq 10\%$ komórek raka naciekającego.

IHC – metoda immunohistochemiczna (ang. immunohistochemistry); ISH – hybrydyzacja in situ (ang. in situ hybridization);

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2018]

Rys. 1. Ocena amplifikacji genu HER2 - oznaczenie pojedyncze (ang. *single-probe ISH assay*).



[#] zaleca się, aby jednoczesne badanie IHC stanowiło część interpretacji pojedynczego oznaczenia metodą ISH; Panel Ekspertów zaleca również stosowanie podwójnego oznaczenia zamiast pojedynczych oznaczeń ISH;

[§] korzystając z wycinków tych samych próbek tkanek, których użyto do pojedynczego oznaczenia ISH, należy wykonać IHC (o ile nie wykonano) lub podwójne oznaczenie ISH; jeżeli wyniki IHC są niejednoznaczne (2+), zaleca się wykonanie podwójnego oznaczenia ISH;

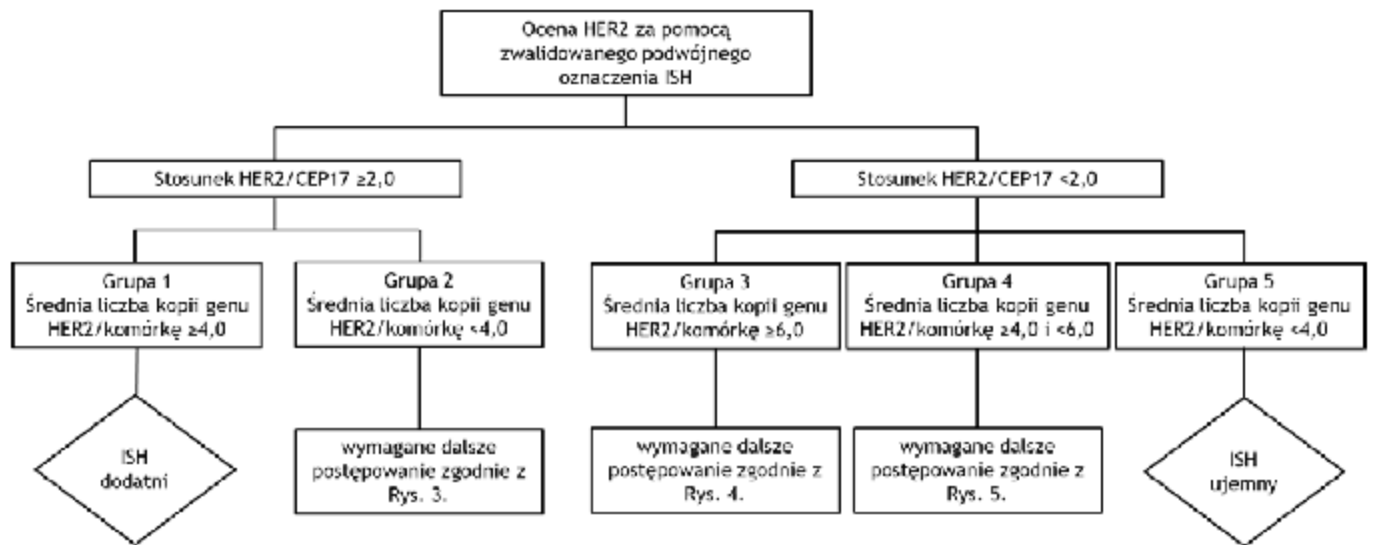
[§] jeśli wstępna ocena uzyskana na podstawie podwójnego oznaczenia ISH sugeruje grupę 2, 3 lub 4 zaleca się postępowanie zgodnie z Rys. 2.;

^{*} zaleca się wykonanie podwójnego oznaczenia ISH w celu uzyskania ostatecznych wyników;

IHC - metoda immunohistochemiczna; ISH - hybrydyzacja metodą in situ

Źródło: opracowanie na podstawie [Wolff 2018]

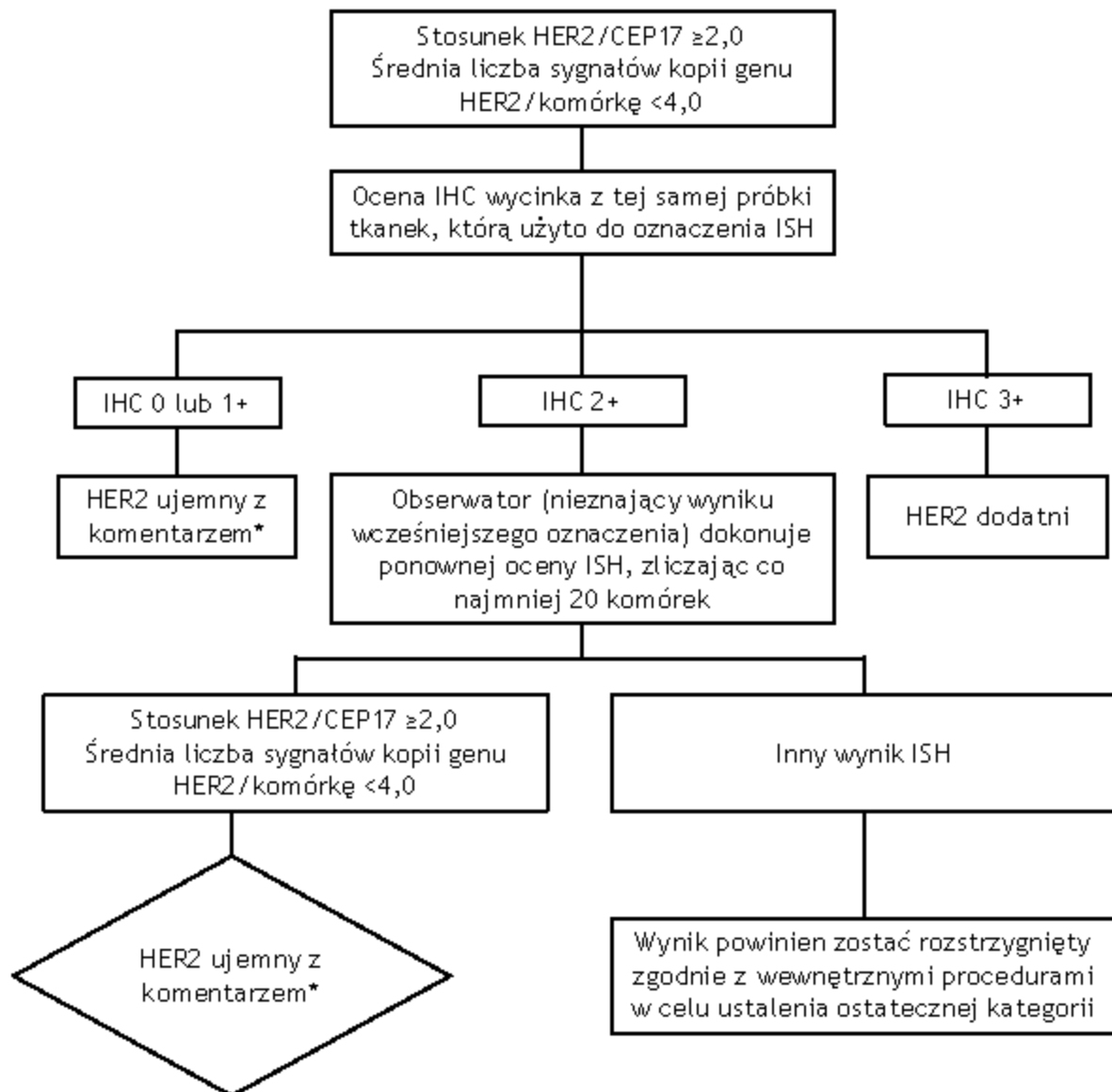
Rys. 2. Ocena amplifikacji genu HER2 - oznaczenie podwójne (ang. *dual-probe ISH assay*).



HER2/CEP17 - stosunek liczby kopii genu HER2 do centromerów chromosomu 17; ISH - hybrydyzacja metodą in situ

Źródło: opracowanie na podstawie [Wolff 2018]

Rys. 3. Dalsze postępowanie w przypadku grupy 2 (por. Rys. 2).

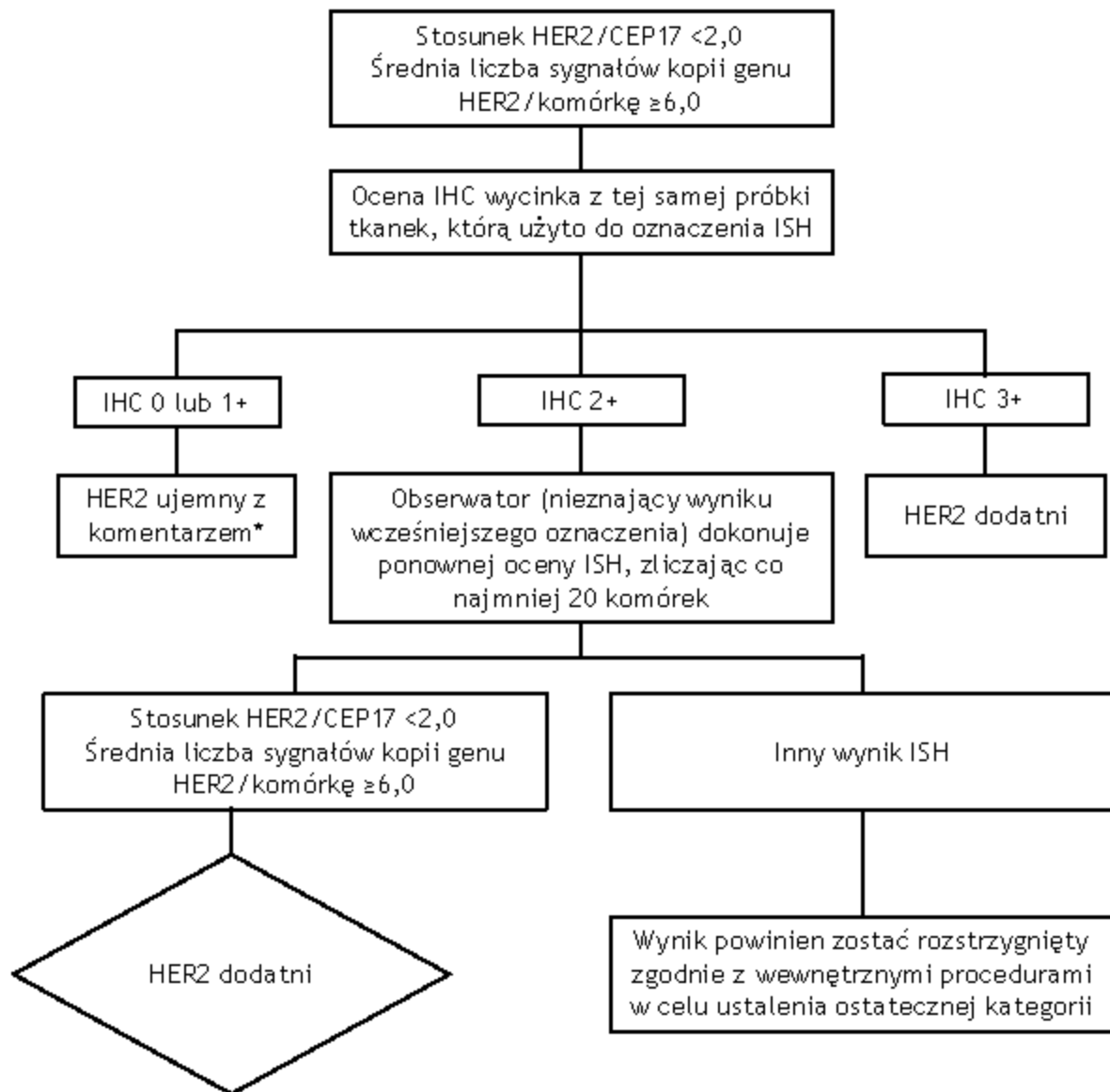


* Dowody dotyczące skuteczności terapii ukierunkowanej na receptor HER2 w małej podgrupie przypadków ze stosunkiem HER2/CEP17 $\geq 2,0$ i średnią liczbą kopii genu HER2/ komórkę $< 4,0$ są ograniczone. W pierwszych badaniach z leczeniem adjuwantowym trastuzumabem pacjenci w tej podgrupie, którzy zostali randomizowani do grupy otrzymującej trastuzumab nie osiągnęli poprawy w zakresie przeżycia bez choroby i przeżycia całkowitego, przy czym z uwagi na niewielką liczbę takich przypadków, wyciągnięcie ostatecznych wniosków nie jest możliwe. Zaleca się aby ocenę stanu HER2 metodą ISH uzupełnić metodą IHC ekspresji HER2. Jeśli uzyskano wynik IHC 3+ zaleca się, aby próbkę uznać za HER2 ujemną ze względu na niską liczbę kopii HER2 w ocenie ISH oraz brakiem na dekspresji białka.

IHC - metoda immunohistochemiczna; ISH - hybrydyzacja metodą in situ

Źródło: opracowanie na podstawie [Wolff 2018]

Rys. 4. Dalsze postępowanie w przypadku grupy 3 (por. Rys. 2).

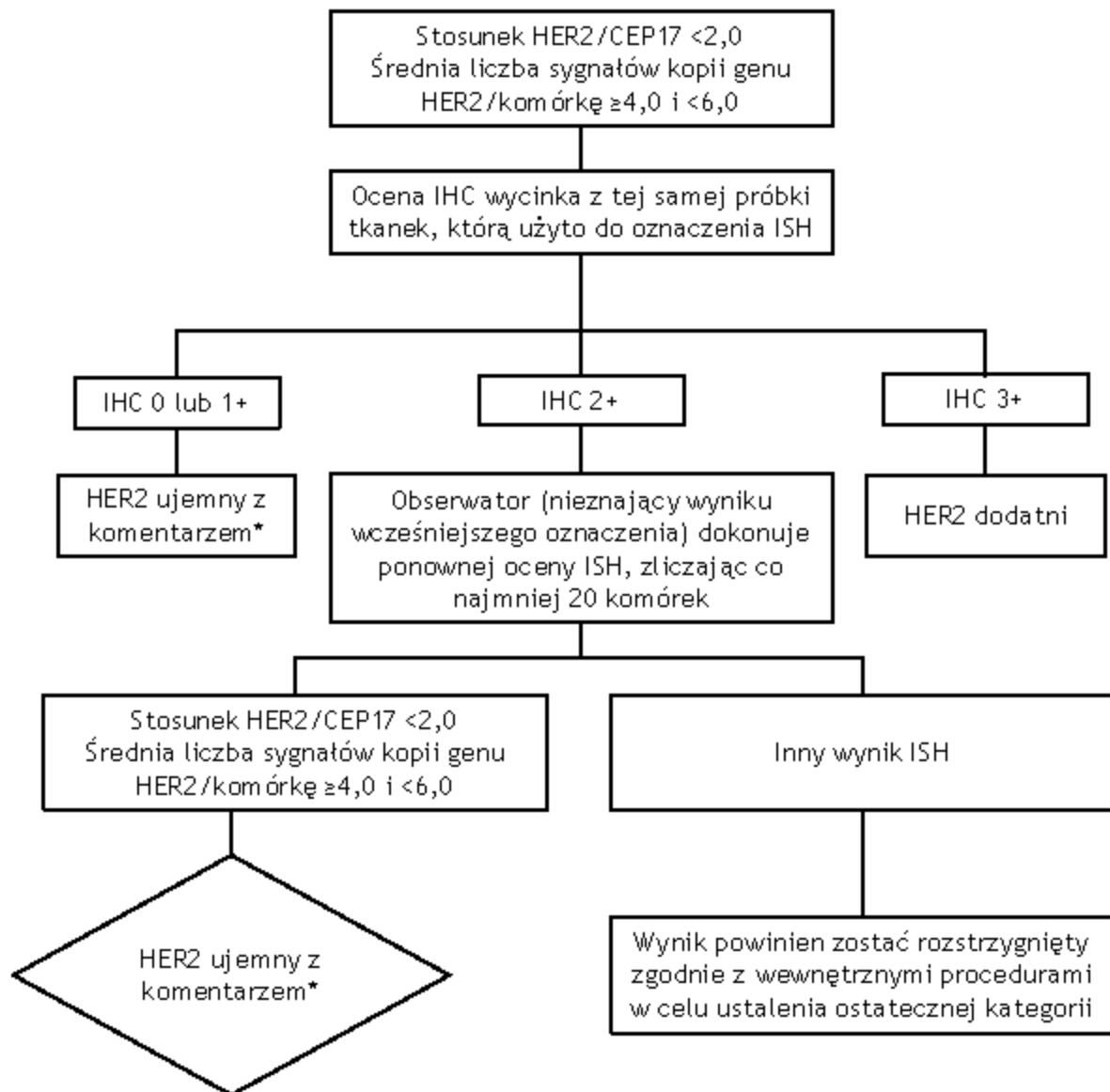


* Dowody dotyczące skuteczności terapii ukierunkowanej na receptor HER2 w podgrupie przypadków ze stosunkiem HER2/CEP17 <2,0 przy braku nadekspresji białek są ograniczone, ze względu na to, że pacjenci ci nie byli kwalifikowani do badań klinicznych pierwszej generacji, w których stosowano leczenie adjuwantowe trastuzumabem. W przypadku równoczesnej ujemnej oceny IHC (0 lub 1+) zaleca się, aby próbkę uznać za HER2 ujemną.

IHC - metoda immunohistochemiczna; ISH- hybrydyzacja metodą in situ

Źródło: opracowanie na podstawie [Wolff 2018]

Rys. 5. Dalsze postępowanie w przypadku grupy 4 (por. Rys. 2).



* Brak dowodów czy pacjenci ze średnią liczbą sygnałów kopii genu HER2/komórkę $\geq 4,0$ i $< 6,0$ oraz ze stosunkiem HER2/CEP17 $< 2,0$ odnoszą korzyści z terapii ukierunkowanej na receptor HER2 w przypadku braku nadekspresji białek (wynik IHC 3+). Jeżeli wynik oceny wycinka próbki jest bliski progowej wartości ISH odpowiadającej stanowi dodatniemu, to prawdopodobieństwo, że w wyniku powtórnego testu uzyska się inną ocenę przez przypadek jest wysokie. Dlatego, jeżeli wyniki IHC nie są dodatnie (3+), zaleca się, aby próbkę uznać za HER2 ujemną bez dodatkowych testów tego samego wycinka próbki tkanek.

IHC - metoda immunohistochemiczna; ISH- hybrydyzacja metodą in situ

Źródło: opracowanie na podstawie [Wolff 2018]

2.4 Etiologia i patogeneza

Etiologia raka piersi jest w większości przypadków nieznana [PTOK 2018]. Występowanie czynników zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi obserwowane jest w ok. 20-25% przypadków raka. Do czynników tych należą m.in.:

- płeć (rak piersi występuje 100 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn);
- wiek (ryzyko wzrasta wraz z wiekiem, przy czym najwyższe jest w grupie wiekowej 50-70 lat);
- czynniki genetyczne (występowanie raka piersi w rodzinie lub rak piersi uwarunkowany genetycznie - mutacja genów BRCA1, BRCA2, TP53);
- czynniki hormonalne (endogenne lub egzogenne);
- rak piersi w wywiadzie [Krzemieniecki 2016, Murawa 2010, Jassem 2013].

Najważniejsze czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi, o jednoznacznie udowodnionej roli, wraz z oszacowaną wartością ryzyka względnego przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi wraz z oszacowaną wartością ryzyka względnego.

Ryzyko względne	Czynnik
>4,0	<ul style="list-style-type: none"> • płeć żeńska • wiek (>65 vs <65 lat, przy czym ryzyko zachorowania wzrasta w kolejnych grupach wiekowych aż do 80. roku życia) • mutacje genów BRCA1 i BRCA2 • co najmniej dwie krewne I-ego stopnia z rakiem piersi rozpoznany w młodym wieku • rak piersi w wywiadzie • „wysoka gęstość” gruczołu piersiowego • aktywna hiperplazja
2,1-4,0	<ul style="list-style-type: none"> • jedna krewna I-ego stopnia z rakiem piersi w wywiadzie • ekspozycja na promieniowanie jonizujące • wysoka gęstość kości (pomenopauzalna)
1,1-2,0 (czynniki związane ze stanem hormonalnym)	<ul style="list-style-type: none"> • późna pierwsza donoszona ciąża (>30 lat) • wczesny wiek wystąpienia pierwszej miesiączki (menarche) (<12 lat) • późna menopauza (>55 lat) • brak donoszonej ciąży • brak karmienia piersią w wywiadzie • długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych • długotrwałe stosowanie hormonalnej terapii zastępczej
1,1-2,0 (inne czynniki)	<ul style="list-style-type: none"> • otyłość (pomenopauzalna) • przebyty rak endometrium, rak jajnika lub jelita grubego w wywiadzie • wysokie spożycie alkoholu • wysoki wzrost • wysoki status społeczny

BRCA1 - gen podatności na raka piersi 1 (ang. *breast cancer susceptibility gene 1*); BRCA2 - gen podatności na raka piersi 2 (ang. *breast cancer susceptibility gene 2*)

Źródło: opracowanie na podstawie [Kornafel 2011]

2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Objawy kliniczne raka piersi zależą od stadium zaawansowania. Początkowo choroba przebiega bezobjawowo. Jednym z pierwszych, najczęściej występujących objawów nowotworu rozpoznawanych przez chorą jest występowanie twardych, niebolesnych guzków w piersi (wyczuwanych palpacyjnie). Do typowych objawów podmiotowych i przedmiotowych raka piersi należą również zmiany wielkości, kształtu lub sprężystości sutka, a także zmiany skórne piersi lub brodawki i jej okolic (wciągnięcie skóry, zaczerwienienie, zgrubienie, owrzodzenie). We wczesnym stadium choroba rozwija się bez objawów, które zależą również od stopnia zaawansowania choroby. W niektórych przypadkach pierwszą oznaką choroby, którą spostrzega kobieta, jest pojawienie się powiększonych, twardych guzków pod pachą - najczęściej są to pachowe węzły chłonne zawierające komórki przerzutowe. W obrazie klinicznym raka piersi występuje również wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty), poszerzenie żył skóry sutka oraz powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym [Krzemieński 2016, Jagiełło-Gruszfeld 2017].

Nowotwór ten rozwijając się miejscowo może prowadzić do zniszczenia gruczołu, owrzodzeń i martwicy. Wystąpienie zakażenia lub masywnego krwawienia może prowadzić do śmierci chorej. W czasie rozwoju nowotworu często dochodzi do powiększenia pachowych węzłów chłonnych znajdujących się po stronie piersi objętej nowotworem, a w dalszej kolejności również węzłów szyjno-nadobojczykowych. W przypadku dłuższego życia chorej z nieleczonym nowotworem piersi pojawiają się przerzuty odległe. Nieleczony rak piersi prowadzi do zgonu [Krzemieński 2016, Jagiełło-Gruszfeld 2017].

Powikłania w raku piersi związane są z przerzutami rozprzestrzeniającym się poprzez naczynia chłonne i krwionośne. Przerzuty do węzłów chłonnych pachowych powstają ze splotu z kwadrantów bocznych piersi, do węzłów przymostkowych z kwadrantów przyśrodkowych, do węzłów międzymięśniowych z kwadrantów górnych oraz centralnej części piersi, węzły chłonne nadobojczykowe zostają zajęte w późnym stadium choroby. Ogniska przerzutowe przenoszone za pomocą naczyń krwionośnych mogą powstać w kościach, wątrobie, płucach, opłucnej i ośrodkowym układzie nerwowym [Sieroń 2010].

W większości przypadków (około 85%) nawrót choroby występuje w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia. W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu odsetki pięcioletnich przeżyć osiągają 95% dla stopnia I, 50% dla stopnia II, 25% dla III stopnia i maleją do <5% dla IV stopnia zaawansowania. Uśredniony odsetek dla Polski wynosi 74% [Krzemieński 2016].

Wśród najważniejszych czynników rokowniczych w raku piersi wymienia się:

- wielkość guza,
- typ histologiczny raka i jego stopień złośliwości,
- obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami,
- stan ER i PgR,
- naciekanie okotoguzowych naczyń chłonnych i żylnych,

- stan HER2,
- wskaźnik proliferacji Ki67,
- podtyp biologiczny [PTOK 2018].

Najlepsze rokowania dotyczą pacjentek z nowotworem wykrytym we wczesnym stadium. Istotne znaczenie ma również typ nowotworu i stopień jego zaawansowania.

Do głównych czynników predykcyjnych w przypadku raka piersi należy stan receptorów hormonalnych (ER i PgR). Ekspresja receptorów steroidowych oznacza podatność na leczenie hormonalne, mniejszą wrażliwość na chemioterapię i lepsze rokowanie niż w przypadku nowotworów bez ekspresji tych receptorów [PTOK 2018]. Dodatkowo u pacjentek z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów steroidowych czas przeżycia i czas wolny od nawrotu są znacznie dłuższe w porównaniu do pacjentek z ujemnymi receptorami hormonalnymi [Kornafel 2011].

Kolejnym ważnym czynnikiem prognostycznym jest histologiczny typ raka. Dobre rokowania związane są z rakiem zrazikowym przedinwazyjnym, przewodowym przedinwazyjnym, śluzowatym i rdzeniastym. Średnie rokowania dotyczą raka zrazikowego inwazyjnego, przewodowego inwazyjnego i apokrynowego, natomiast złe rokowania związane są z postacią zapalną raka, rakiem z komórek syngenotowych, rakiem z komórek zawierających lipidy i rakiem metaplastycznym [Kornafel 2011].

W określaniu czynników prognostycznych oprócz typu histologicznego ważny jest również stopień histologicznej złośliwości. Skala stworzona przez Blooma i Richardsona w 1957 r. i zmodyfikowana w późniejszym okresie przez Elstona i Ellisa pozwala na ocenę fenotypu komórek rakowych, zdolności histioformacyjnych i indeksu mitotycznego. Każda z cech jest oceniana w skali od 1 do 3, im wyższa jest łączna suma punktów tym gorsze jest rokowanie (por. 2.2.) [Kornafel 2011].

Historycznie niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w raku piersi była nadmierna amplifikacja genu lub ekspresja białka HER2 (rak piersi HER2-dodatni), jednak od momentu wprowadzenia leczenia anty-HER2 rokowania są porównywalne jak w raku HER2-ujemnym [PTOK 2018].

Innym negatywnym czynnikiem rokowniczym jest naciekanie przez nowotwór okolicy naczyń chłonnych i żylnych, niezależnie od obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych [PTOK 2018].

2.6 Leczenie i profilaktyka

Kompleksowa opieka nad chorymi z nowotworem piersi powinna być prowadzona w ramach wielospecjalistycznych zespołów tzw. *breast units*, które mają pod opieką co najmniej 150 nowych pacjentek rocznie. Zanim takie jednostki powstaną leczenie raka piersi powinno odbywać się w miejscach mających do dyspozycji specjalistów z zakresu chirurgii onkologicznej, plastycznej, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej, radiologii, patologii, rehabilitacji i psychoonkologii [PTOK 2018]

Wybór metody leczenia miejscowego lub systemowego, w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, powinien zostać przeprowadzony z wykorzystaniem wyników oceny klinicznej i patomorfologicznej. Należy przy tym uwzględnić m.in.:

- typ histologiczny;
- stopień złośliwości raka;
- ekspresję ER/PgR i Ki67 oraz stan HER2;
- zaawansowanie guza pierwotnego i pachowych węzłów chłonnych;
- obecność, lokalizację i objętość przerzutów w odległych narządach;
- dolegliwości związanych z chorobą;
- stany stanowiące zagrożenie życia;
- stan menopauzalny i wiek pacjentki;
- czas od pierwotnego leczenia do nawrotu i rodzaj wcześniejszego leczenia;
- stan sprawności;
- przebyte i współistniejące choroby i metody ich leczenia;
- preferencje pacjentek.

Wszelkie decyzje dotyczące leczenia powinny być podejmowane przy świadomym udziale chorego, po uprzednim przekazaniu pełnej informacji i przedstawieniu wszystkich możliwości leczniczych [PTOK 2018].

Postępowanie terapeutyczne u chorych na przedinwazyjnego raka przewodowego (DCIS) ma na celu uzyskanie wyleczenia miejscowego, a w przypadku pacjentek z LCIS dodatkowo zniwelowanie ryzyka wystąpienia raka inwazyjnego. W przypadku pacjentów z rakiem przedinwazyjnym, rodzaj zastosowanego leczenia zależy w głównej mierze od jego postaci histologicznej [PTOK 2018].

U chorych z dużym zaawansowaniem miejscowo-regionalnym stosuje się leczenie chirurgiczne lub napromieniowanie, które poprzedzone są leczeniem systemowym – chemioterapią lub leczeniem hormonalnym, a u chorych z cechą HER2+ zalecane jest leczenie skojarzone z użyciem trastuzumabu. W chorobie uogólnionej stosowane jest przede wszystkim leczenie systemowe [Jassem 2013].

Wyróżnia się następujące metody leczenia raka piersi:

- leczenie operacyjne:

- o mastektomia - powszechnie stosowany zabieg operacyjny polegający na amputacji piersi wraz z węzłami chłonnymi pachy, bez usuwania mięśnia piersiowego większego i mniejszego (radykałna mastektomia sposobem Mddeny); u chorych z bardzo dużymi guzami i szerokim naciekaniem mięśnia piersiowego większego (po wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej) można wykonać radykałną mastektomię sposobem Halsteda (obecnie rzadko wykonywana), która polega na usunięciu całego sutka z mięśniami piersiowymi i tkanką dołu pachowego zawierającą węzły chłonne; amputację wykonuje się u wszystkich chorych w stopniu zaawansowania I, IIA i IIB, którzy ze względu medycznych nie kwalifikują się do leczenia oszczędzającego lub nie wyrażają na nie zgody;
 - o operacja oszczędzająca (ang. *breast conserving treatment*, BCT) - polega na wycięciu guza w granicach tkanek zdrowych i węzłów chłonnych pachy (u chorych, u których wyniki biopsji węzła wartowniczego nie wskazują na przerzuty można zaniechać wycięcia układu chłonnego pachy); zaleca się, aby wszystkie zabiegi BCT były uzupełnione pooperacyjną radioterapią piersi, a w niektórych przypadkach chemio- lub hormonoterapią; wytyczne wskazują, że BCT należy zaproponować każdej chorej, która nie ma do niej przeciwwskazań;
 - o operacja paliatywna - zabiegi paliatywne wykonywane są w wybranych przypadkach uogólnionego raka piersi (wznowa w ścianie klatki piersiowej, ucisk rdzenia kręgowego) z przewidywanym co najmniej kilkumiesięcznym czasem przeżycia;
- radioterapia - aktualnie rzadko stosuje się radioterapię przedoperacyjną, częściej natomiast stosowana jest radioterapia paliatywna (u pacjentów z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym i kościach oraz w przypadku zespołów uciskowych spowodowanych zmianami nowotworowymi); najczęściej stosowana w terapii pooperacyjnej (adjuwantowej) u pacjentów z zaawansowanym stadium nowotworu, u których nie ma pewności, czy w wyniku operacji usunięto cały nowotwór; stosowana jest również we wczesnej fazie nowotworu, po wykonaniu zabiegu oszczędzającego; rezygnację z radioterapii można rozważyć u starszych chorych po operacji z zachowaniem piersi oraz w przypadku wysokozróżnicowanego raka przewodowego;
- leczenie systemowe:
 - o uzupełniające (adjuwantowe) leczenie systemowe - stosowane u niemal wszystkich chorych w celu zniszczenia klinicznie niewykrywalnych mikroprzerzutów (mogą występować już we wstępnych fazach rozwoju nowotworu); uzupełniające leczenie systemowe należy rozpocząć w ciągu 3 miesięcy od zabiegu operacyjnego, przy czym zaleca się, aby nastąpiło to w ciągu 2-4 tygodni:
 - chemioterapia - aktualnie odgrywa mniejszą rolę; wskazaniem do zastosowania chemioterapii pooperacyjnej są głównie raki „potrójnie ujemne”; rutynowo stosowana w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów z nadekspresją receptora HER2; stosowana u niektórych chorych z guzami luminalnymi (wykazującymi ekspresję ER i PgR, bez

cechy HER2+); zaleca się rozpoczęcie chemioterapii nie później niż po 8 tyg. od radykalnego leczenia miejscowego; nie zaleca się żadnego schematu chemioterapii jako optymalnego w leczeniu uzupełniającym;

- hormonoterapia - wybór leczenia w ramach pooperacyjnej hormonoterapii zależy głównie od stanu menopauzalnego chorej (przed menopauzą stosuje się głównie tamoksyfen, po menopauzie tamoksyfen lub inhibitory aromatazy); stosowana u chorych wykazujących ekspresję receptorów estrogenów i progesteronów w komórkach nowotworowych jako leczenie samodzielne u chorych bez przerzutów z niskim ryzykiem nawrotu lub rozsiewu albo leczenie samodzielne i skojarzone z chemioterapią u chorych bez przerzutów w węzłach chłonnych z przeciętnym ryzykiem nawrotu lub rozsiewu;
- neoadjuwantowe leczenie systemowe - leczenie systemowe chorych na raka piersi w stadium uogólnionym - u chorych w dobrym stanie ogólnym, z przerzutami odległymi raka piersi, opanowanie procesu nowotworowego jest możliwe za pomocą leczenia systemowego łagodzącego objawy zaawansowanego raka piersi; leczenie to może prowadzić do remisji ognisk przerzutowych i wyraźnie przedłużyć życie chorego;
 - u pacjentów z nasiloną ekspresją receptora HER2 stosowane jest leczenie trastuzumabem, a w przypadku progresji choroby (w czasie leczenia trastuzumabem) u chorych w dobrym stanie można zastosować lapatynib - w skojarzeniu z chemioterapią leczenie to umożliwia przełamanie oporności na wcześniejsze leczenie skierowane wyłącznie przeciwko HER2;
 - hormonoterapia wskazana jest u chorych z obecnością receptorów ER i PgR, wolną dynamiką choroby, długim czasem wolnym od wznowy, przerzutami w tkankach miękkich, kośćcu lub narządach mięsistych, przeciwwskazaniami do chemioterapii oraz w podeszłym wieku; w ramach hormonoterapii uogólnionego raka piersi stosuje się tamoksyfen, fulwestrant, inhibitory aromatazy, ablację jajników metodą chirurgiczną lub farmakologiczną oraz progesterony; w przypadku pacjentów z progresją choroby i bez nasilonej ekspresji receptora HER2 możliwe jest zastosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem;
- paliatywne leczenie systemowe - stosowane w przypadku braku możliwości wyleczenia, ma na celu wydłużenie czasu przeżycia z jednoczesnym zniwelowaniem objawów i poprawą jakości życia [e-onkologia].
- rehabilitacja - stanowi integralną część leczenia chorych na raka piersi, jej celem jest zmniejszenie niedostosowania fizycznego, psychicznego, zawodowego i społecznego wynikającego z choroby lub jej leczenia; w ramach rehabilitacji wykonywane są zabiegi odtwórcze piersi z zastosowaniem ekspandera, endoprotez lub tkanek własnych [Jassem 2013, Krzemieniecki 2016].

Szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami przedstawiono poniżej.

2.6.1 Okołooperacyjne leczenie systemowe

Leczenie systemowe w połączeniu z interwencją chirurgiczną można zastosować zarówno przed jak i po operacji, ze względu na ich podobną skuteczność. Przedoperacyjne leczenie systemowe obejmuje chemio- i hormoterapię, a także leki ukierunkowane molekularnie. Rodzaj zastosowanego leczenia zależy od rodzaju histopatologicznego guza, oznaczenia ekspresji receptorów hormonalnych i stopnia zaawansowania oraz złośliwości histopatologicznej nowotworu. Zasady doboru terapii systemowej w okołooperacyjnym leczeniu systemowym przedstawiono w Tab. 9. [PTOK 2018].

Przedoperacyjnym leczeniem systemowym mogą zostać objęte pacjentki w stopniu zaawansowania IIB i III, obecnie dopuszczalne jest także leczenie pacjentek w stopniu zaawansowania II (z cechą $\geq T2$ lub $N1$), w rakach potrójnie ujemnych, z cechą HER2+ oraz w sytuacjach gdy takie leczenie może ograniczyć zasięg zabiegu chirurgicznego czy radioterapii. Uzupełniające systemowe leczenie pooperacyjne powinno być rozpoczęte w okresie 2 - 4 tygodni po zabiegu chirurgicznym, zwłaszcza w przypadku pacjentek z rakiem potrójnie ujemnym.

W hormonoterapii okołooperacyjnej (u pacjentów z ekspresją ER w więcej niż 1% komórek) stosuje się tamoksyfen, anastrozol, letrozol, eksemestan oraz substancje hamujące hormonalną czynność jajników – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę, goserelinę, leuprorelinę i tryptorelinę.

Tab. 9. Zasady wyboru okołooperacyjnego leczenia systemowego.

Podtyp raka piersi	Leczenie	Uwagi
Luminalny A	hormonoterapia	Chemioterapia w przypadku zajęcia > 4 węzłów chłonnych lub innych czynników ryzyka.
Luminalny B, HER2-	hormonoterapia + chemioterapia (większość chorych)	Zastosowanie chemioterapii i jej rodzaj w zależności od nasilenia ekspresji receptorów hormonalnych, stopnia ryzyka i preferencji chorych.
Luminalny B, HER2+	chemioterapia + trastuzumab + hormonoterapia	Brak danych na temat leczenia bez udziału chemioterapii.
Nieluminalny HER2+	chemioterapia + trastuzumab	Trastuzumab zalecany od stopnia T1b (średnica > 5 mm)* i u chorych z pN+
Rak trójjemny, bez specjalnego typu (dawny przewodowy)	chemioterapia	Brak uwag.
ER+	hormonoterapia	Brak uwag.
ER-	chemioterapia	We wczesnym (T1N0) raku apokrynowym i gruczolowo-torbielowatym można zrezygnować z chemioterapii.

Podtyp raka piersi	Leczenie	Uwagi
--------------------	----------	-------

* W Polsce refundowany od stopnia T1c (średnica > 10 mm) i u chorych z pN+.

ER – receptor estrogenowy (ang. estrogen receptor); HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2)

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2018]

2.6.2 Rak miejscowo zaawansowany (stopień T3N0 i III)

Definicja miejscowo zaawansowanego raka piersi oznacza nowotwór w stadium IIB (T3N0) i IIIA - IIIC (por. Tab. 5.). Głównym sposobem leczenia w tej grupie jest najpierw leczenie systemowe, a następnie leczenie chirurgiczne z radioterapią lub z radykalną radioterapią. Wybór leczenia miejscowego zależy od odpowiedzi pacjenta na leczenie systemowe. Przy wyborze leczenia systemowego należy się kierować takimi samymi zasadami kwalifikacji jak w pierwotnie operacyjnym raku piersi [PTOK 2018].

Większość pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi wymaga wstępnej terapii systemowej, a w dalszej kolejności leczenia operacyjnego lub radioterapii, lub obu tych metod. W przypadku pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na przedoperacyjną hormonoterapię stosuje się pooperacyjną chemioterapię z zastosowaniem standardowych schematów [PTOK 2018].

Leczenie operacyjne obejmuje najczęściej amputację piersi, przy czym w niektórych przypadkach możliwe jest rozważenie zabiegu oszczędzającego. Radioterapia może być zastosowana u chorych, u których nie uzyskano regresji nowotworu, która pozwoliłaby na bezpieczne przeprowadzenie leczenia operacyjnego, pomimo stosowania systemowego leczenia. Radioterapia jest również stosowana po indukcyjnym leczeniu systemowym u chorych w stopniu IIIC [Jassem 2013].

W ramach chemioterapii indukcyjnej stosowane są schematy używane w pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym - por. Tab. 10. Zaleca się wykorzystanie wielolekowych schematów z udziałem antracyklin i taksoidów - dodanie tych taksoidów (przede wszystkim docetakselu) do schematów zawierających antracyklin pozwala uzyskać wyższy odsetek całkowitych odpowiedzi klinicznych i patologicznych, ale bez istotnego wpływu na wskaźniki przeżycia. W przypadku gdy pierwsza linia chemioterapii nie spowoduje uzyskania regresji nowotworu zalecane jest podjęcie próby z zastosowaniem schematu II linii, przy czym szansa uzyskania całkowitej remisji patologicznej jest w tym przypadku bardzo mała. Wytyczne wskazują, że nie należy dzielić chemioterapii na okres przed i po zabiegu operacyjnym, a całe leczenie zaleca się przeprowadzić bez niepotrzebnych przerw [Jassem 2013].

Wskazania do pooperacyjnego leczenia systemowego należy określić uwzględniając ocenę czynników wymienionych w odniesieniu do chorych we wcześniejszych stadiach (uwzględniając przy tym ekspresję ER/PgR i HER) oraz dodatkowo oceny odpowiedzi na indukcyjne leczenie systemowe. Po zabiegu operacyjnym nie ma konieczności podawania kolejnych cykli chemioterapii, o ile w leczeniu indukcyjnym podano 6-8 cykli. Uzupełniająca chemioterapia jest zalecana u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na indukcyjną hormonoterapię [Jassem 2013].

W przypadku chorych z ekspresją ER/PgR wskazane jest zastosowanie uzupełniającej hormonoterapii (zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami), zaś u chorych z HER2+ zaleca się 12-miesięczną terapię trastuzumabem. Wybór leku stosowanego w ramach pooperacyjnej

hormonoterapii uzależniony jest od stanu menopauzalnego chorej - przed menopauzą wskazane jest stosowanie tamoksyfenu, zaś po menopauzie zalecany jest inhibitor aromatazy. Uzupełniająca radioterapia z objęciem ściany klatki piersiowej i okolicy nadobojczykowej wskazana jest u wszystkich chorych w stopniu III poddanych leczeniu operacyjnemu. Ewentualne zastosowanie radioterapii z objęciem okolicy pachowej uzależnione jest od ryzyka nawrotu, określanego indywidualnie na podstawie wyników badania histopatologicznego i zasięgu nowotworu sprzed leczenia indukcyjnego [Jassem 2013].

Tab. 10. Schematy stosowane w chemioterapii indukcyjnej i w uzupełniającym leczeniu raka piersi.

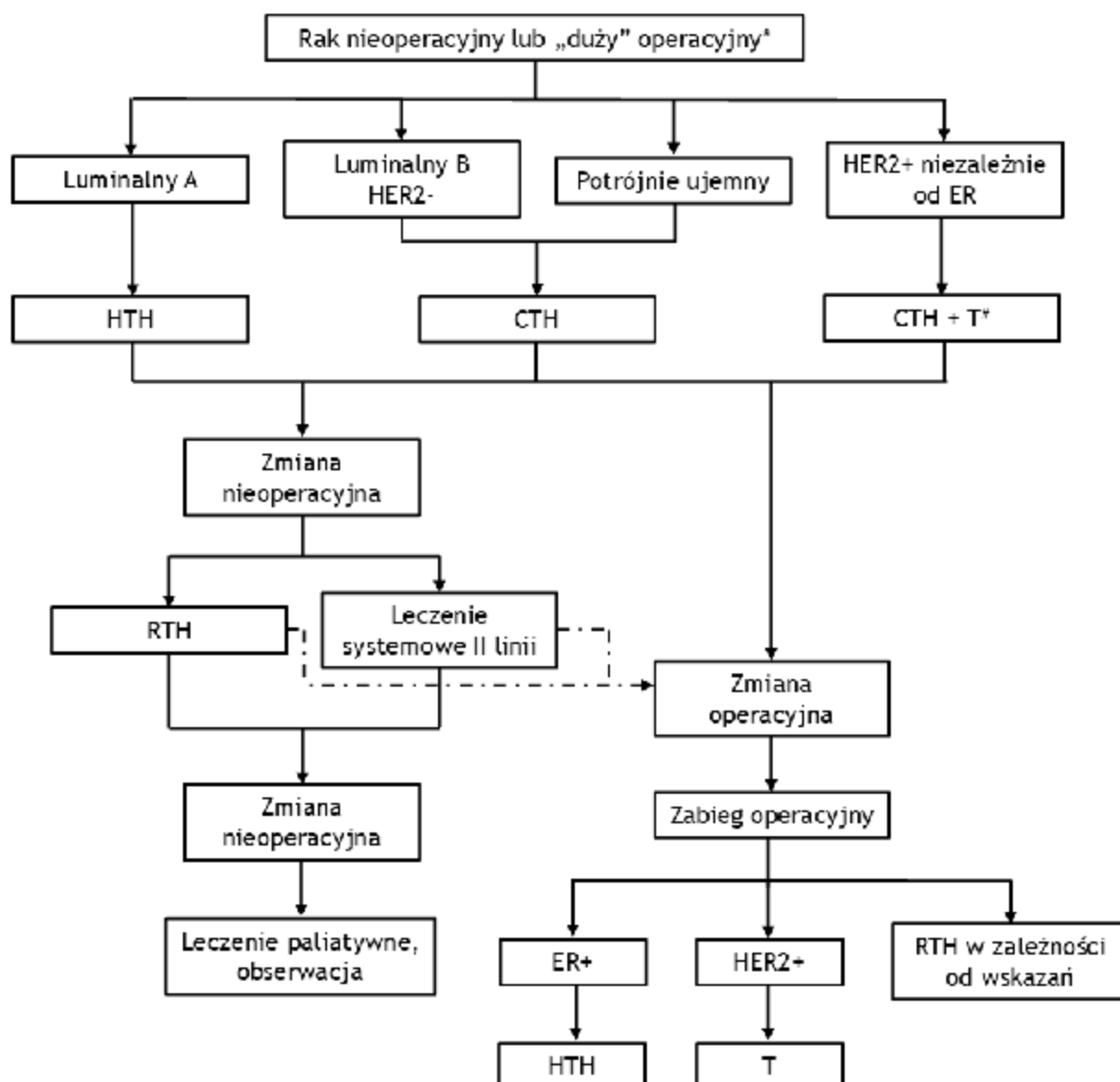
Nazwa schematu	Schemat leczenia i dawkowanie	Liczba cykli, rytm
AC	DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1.	4 cykle, co 21 dni
FAC	FU 500 mg/m ² p.o. dzień 1. DOX 50 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m ² i.v. dzień 1.	6 cykli, co 21 dni
FEC	FU 500 mg/m ² i.v. dzień 1. EPI 75 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m ² i.v. dzień 1.	6 cykli, co 21 dni
FEC 100	FU 500 mg/m ² i.v. dzień 1. EPI 100 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m ² i.v. dzień 1.	6 cykli, co 21 dni
A → CMF	DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1.	4 cykle, co 21 dni
	następnie: schemat CMF	x4
AC → P	DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² m i.v. dzień 1.	4 cykle, co 21 dni
	następnie: PXL 80 mg/m ²	co tydzień przez 12 tygodni
AT	DOX 50 mg/m ² i.v. dzień 1. DXL 75 mg/m ² i.v. dzień 1.	6 cykli, co 21 dni
AC → T	DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² m i.v. dzień 1.	4 cykle, co 21 dni
	następnie: DXL 75-100 mg/m ² i.v. dzień 1.	x4
TAC	DXL 75 mg/m ² i.v. dzień 1. DOX 50 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m ² i.v. dzień 1.	6 cykli, co 21 dni (we wszystkich cyklach wspomaganie GCSF)
TC	DXL 75 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1.	4 cykle, co 21 dni
FEC → T	FU 500 mg/m ² i.v. dzień 1. EPI 100 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m ² i.v. dzień 1.	3 cykle, co 21 dni
	następnie: DXL 100 mg/m ² i.v. dzień 1.	x3, co 21 dni
CMF	CTX 100 mg/m ² p.o. dzień 1.-14. MTX 40 mg/m ² i.v. dzień 1. i 8.	6 cykli, co 28 dni

Nazwa schematu	Schemat leczenia i dawkowanie	Liczba cykli, rytym
	FU 600 mg/m ² i.v. dzień 1. i 8.	
DXL 75 mg/m ² i.v. dzień 1.	Karboplatyna AUC6 dzień 1. Schemat stosowany u chorych z HER2+ i przeciwwskazaniami do antracyklin (możliwość stosowania równocześnie z trastuzumabem)	

CTX - cyklofosfamid; DOX - dokсорubicyna; DXL - docetaksel; EPI - epirubicyna; FU - fluorouracyl; GCSF - czynniki pobudzające kolonizację granulocytów; i.v. - podanie dożylne (łac. *intra vene / intravenosus*); MTX - metotreksat; PXL - paklitaksel; p.o. - podanie doustne (łac. *per os*)

Źródło: opracowanie na podstawie [Jassem 2013]

Rys. 6. Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi.



*niekwalifikujący się do BCT

indukcyjne leczenie trastuzumabem nie jest refundowane przez NFZ

BCT - leczenie oszczędzające piersi (ang. *breast conserving treatment*); CTH - chemioterapia;

HTH - hormonoterapia; RTH - radioterapia; T - trastuzumab

2.6.3 Leczenie nawrotów miejscowych lub regionalnych

U chorych, u których stwierdzono wyłącznie nawrót miejscowy lub regionalny (w okolicznych węzłach chłonnych), leczenie uzależnione jest od rodzaju i czasu zakończenia pierwotnie stosowanego leczenia, fenotypu nowotworu oraz objętości i lokalizacji nowotworu [PTOK 2018]. W obu przypadkach, tj. nawrotu miejscowego i regionalnego, należy zawsze rozważyć leczenie z zamiarem uzyskania wyleczenia:

- wznowa miejscowa:
 - po leczeniu oszczędzającym → mastektomia i biopsja węzła wartowniczego lub limfadenektomia (jeśli nie wykonano wcześniej);
 - po mastektomii i uzupełniającej radioterapii → doszczętna resekcja (jeśli możliwa), limfadenektomia (jeśli nie wykonano wcześniej), należy rozważyć również ponowną radioterapię;
 - po mastektomii bez uzupełniającej radioterapii → doszczętna resekcja (jeśli możliwa), limfadenektomia (jeśli nie wykonano jej wcześniej) i radioterapia;
- wznowa regionalna:
 - w obrębie dołu pachowego → resekcja (jeśli możliwa) i radioterapia (jeśli możliwa) - ściana klatki piersiowej, okolica nadobojczykowa i pachowa;
 - w obrębie węzłów nadobojczykowych → radioterapia (jeśli możliwa) - ściana klatki piersiowej, okolica nadobojczykowa i pachowa;
 - w obrębie węzłów zamostkowych → radioterapia (jeśli możliwa) - ściana klatki piersiowej, okolica nadobojczykowa, pachowa i zamostkowa.

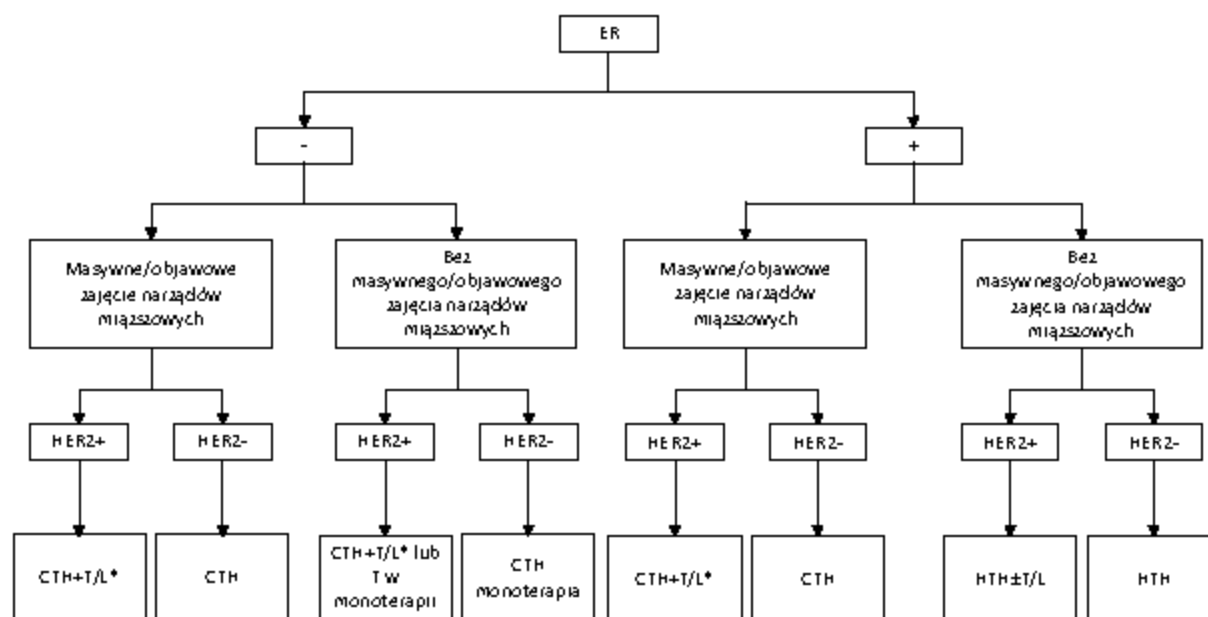
Dalszym etapem obu strategii jest hormonoterapia u chorych z ekspresją ER/PgR-dodatnią oraz chemioterapia u chorych z ekspresją ER/PgR-ujemną. Wyłączne leczenie systemowe chorych z miejscowym lub regionalnym nawrotem raka jest dopuszczalne tylko wtedy, gdy zastosowanie jednej z metod miejscowego postępowania nie jest możliwe [Jassem 2013].

2.6.4 Rak uogólniony (stopień IV)

Wybór leczenia raka piersi w stopniu IV uzależniony jest od wielu czynników, m.in. od liczby, objętości i umiejscowienia zmian nowotworowych, ekspresji ER/PgR i stanu HER2 w ognisku pierwotnym i przerzutowym, dynamiki rozwoju zmian nowotworowych, rodzaju pierwotnego leczenia raka piersi i odpowiedzi na nie, wieku i stanu menopauzalnego oraz preferencji chorej. Ogólne zasady pierwszorazowego leczenia uogólnionego raka piersi przedstawiono na Rys. 7. Leczenie w tym stadium choroby ma charakter paliatywny - tzn. jego celem jest wydłużenie i poprawa jakości życia. W przypadku pacjentek z ekspresją ER/PgR zalecane jest rozważenie w pierwszej kolejności hormonoterapii. Chemioterapia powinna zostać rozważona u chorych z szybką progresją nowotworu i z masywnym zajęciem narządów miękkich lub obecnością objawów, które wymagają uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego, u chorych bez obecności receptorów steroidowych (ER/PgR-ujemną) oraz w przypadku braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie

hormonalne. Jednoczesne stosowanie hormonoterapii i chemioterapii nie jest wskazane. U chorych z cechą HER2-dodatnią zalecane jest stosowanie chemioterapii (schematy niezawierające antracyklin) lub hormonoterapii (anastrozol lub letrozol) w skojarzeniu z leczeniem anti-HER2. Radioterapia paliatywna pełni istotną rolę u chorych na uogólnionego raka piersi, a w niektórych przypadkach istotne znaczenie ma również paliatywne leczenie chirurgiczne [Jassem 2013].

Rys. 7. Pierwszorazowe leczenie systemowe zaawansowanego raka piersi.



* Stoją przed leki anty-HER2 dotyczy chorych, które otrzymały wcześniej 1 raz uzasadnioną w ramach leczenia uzasadniającego.
CTH – chemioterapia, ER – receptor estrogenowy, HER2 – receptor ludzkiego naskórnikowego czynnika wzrostu, HTH – hormonoterapia, L – leki tylnie, T – tamoksyfenu

Źródło: opracowanie na podstawie [Jassem 2013]

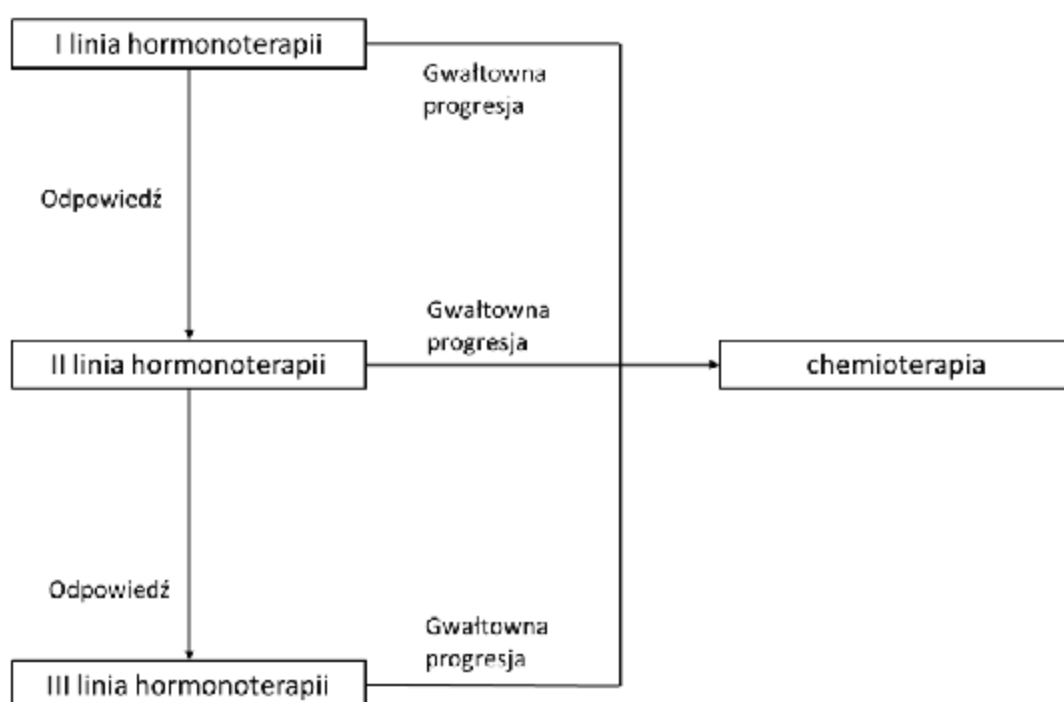
2.6.4.1 Rak piersi ER-dodatni i/lub PgR-dodatni, HER2-ujemny

Podstawowym sposobem leczenia ER-dodatniego i/lub PgR-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi jest hormonoterapia. Zastosowanie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej (analog GnRH) u pacjentek przed menopauzą powoduje zahamowanie działania estrogeny, co pozwala na zastosowanie leków hormonalnych stosowanych u kobiet po menopauzie. W leczeniu z ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi stosuje się tamoksyfen, inhibitory aromatazy i fulwestrant, w przypadku kobiet przed menopauzą dodatkowo wymagana jest supresja jajników. W kolejnych liniach stosowany jest octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny. Wybór hormonoterapii uzależniony jest od stanu klinicznego pacjentki oraz ewentualnych przeciwwskazań [PTOK 2018]. Sekwencję leczenia przedstawiono (por. Rys. 8).

Czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) wśród pacjentek otrzymujących w pierwszej linii leczenia inhibitory aromatazy jest nieco dłuższy w porównaniu do pacjentek stosujących tamoksyfen, zaś zastosowanie fulwestrantu w wysokiej dawce pozwala uzyskać dłuższe czas przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*) w porównaniu do letrozolu [PTOK 2018].

Znaczące wydłużenie PFS w populacji pacjentek leczonych w pierwszej linii można uzyskać przez dodanie do letrozolu jednego z inhibitorów CDK 4/6 (**abemacyklibu**, palbocycylibu czy rybocycylibu), które nie są obecnie refundowane. W przypadku pacjentek po progresji po wcześniejszej hormonoterapii podobne efekty w wydłużaniu można osiągnąć stosując skojarzenie CDK 4/6 z fulwestrantem. Pacjentkom, u których doszło do progresji w trakcie leczenia niesteroidowymi inhibitorami aromatazy można zaproponować eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem, co pozwala uzyskać lepsze wyniki w zakresie PFS w porównaniu do monoterapii eksemestaniem, jednakże wiąże się to ze zwiększoną toksycznością terapii i bez znaczącego wpływu na OS [PTOK 2018]. W Tab. 11. przedstawiono leki hormonalne wraz z informacją na temat ich dawkowania, rytmu i drogi podania.

Rys. 8. Leczenie zaawansowanego hormonozależnego raka piersi.



Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2018]

Tab. 11. Leki stosowane w hormonoterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi.

Nazwa leku	Dawkowanie i droga podania	Rytm podawania
tamoksyfen	20 mg, doustnie	codziennie
anastrozol ⁴	1 mg, doustnie	codziennie
letrozol	2,5 mg doustnie	codziennie
eksemestan ⁵	25 mg, doustnie	codziennie
goserelina	3,6 mg, podskórnie	co 28 dni
fulwestrant	500 mg, domięśniowo	w 1., 14. i 28. dniu, a następnie co 28 dni
octan megestrolu	160 mg, doustnie	codziennie
octan medroksyprogesteronu	500-1000 mg, doustnie	codziennie

Leczenie skojarzone ¹
palbocyklib 125 mg/dobę 1.-21. dzień cyklu co 28 dni doustnie i letrozol 2,5 mg/dobę doustnie [†]
rybocyklib 600 mg/dobę 1.-21. dzień cyklu co 28 dni i letrozol 2,5 mg/dobę doustnie [†]
palbocyklib 125 mg/dobę 1.-21. dzień cyklu co 28 dni doustnie i fulwestrant 500 mg domięśniowo dzień 1., 15., 28. -> dzień 1. co 28 dni [†]
eksemestan 25 mg i ewerolimus 10 mg codziennie doustnie [†]

* U chorych z cechą HER2+ można kojarzyć z trastuzumabem.

U chorych z cechą HER2+ można kojarzyć z lapatynibem.

§ U chorych z opornością na niesteroidowy inhibitor aromatazy (nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia uzupełniającego leczenia oraz progresja choroby w czasie do jednego miesiąca po zakończeniu paliatywnego leczenia).

‡ Schematy obecnie nierefundowane w Polsce.

† U chorych przed menopauzą z analogiem GnRH (goserelina 3,6 mg co 28 dni).

HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*)

Źródło: opracowanie na podstawie [Jassem 2013]

2.6.4.2 Rak piersi oporny na hormonoterapię

Wskazanie optymalnego schematu chemioterapii w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem piersi nie jest możliwe. Wybór pomiędzy chemioterapią wielolekową a jednolekową powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej - w przypadku konieczności uzyskania szybkiej remisji (z uwagi na masę przerzutów lub gwałtowną progresję) zalecane jest zastosowanie wielolekowej chemioterapii. U pozostałych chorych preferowane jest sekwencyjne stosowanie kolejnych leków, co wynika z lepszej tolerancji takiego leczenia przez chorego. W zaawansowanym raku piersi z przerzutami najczęściej stosuje się schematy zawierające taksoidy (paklitaksel, docetaksel), kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę (obecnie nierefundowana w Polsce), pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat [PTOK 2018].

Decyzję odnośnie do wyboru schematu należy podjąć uwzględniając kwestie kliniczne i ekonomiczne. Stosowanie kolejnych linii chemioterapii jest celowe, o ile uzyskano korzyść kliniczną pod wpływem poprzedniego leczenia. Wybór pomiędzy wielo- lub jednolekową chemioterapią powinien uwzględniać ocenę stanu ogólnej sprawności, zasięgu i tempa progresji nowotworu, przebytych i współistniejących chorób i ich leczenia oraz rodzaju wcześniej stosowanej chemioterapii (leczenie uzupełniające, paliatywne leczenie I linii) [Jassem 2013]. W Tab. 12. przedstawiono aktualne schematy chemioterapii stosowane w leczeniu zaawansowanego raka piersi [PTOK 2018]

Tab. 12. Schematy stosowane w leczeniu zaawansowanego raka piersi.

Nazwa schematu	Schemat leczenia i dawkowanie	Liczba cykli, rytm
Schematy wielolekowe		
AC	DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 21 dni
EC	EPI 75 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 21 dni
FAC	FU 500 mg/m ² p.o. dzień 1. DOX 50 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 21 dni

Nazwa schematu	Schemat leczenia i dawkowanie	Liczba cykli, rytm
	CTX 500 mg/m ² i.v. dzień 1.	
FEC	FU 500 mg/m ² i.v. dzień 1. EPI 75-100 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 21 dni
CMF	CTX 100 mg/m ² p.o. dzień 1.-14. MTX 40 mg/m ² i.v. dzień 1. i 8. FU 600 mg/m ² i.v. dzień 1. i 8.	co 28 dni
NA	VRB 25 mg/m ² i.v. dzień 1. i 8. DOX 50 mg/m ² i.v. dzień 1. lub DOX 25-30 mg/m ² dzień 1. i 8.	co 21 dni
MC [‡]	Liposomalna DOX 60-75 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 21 dni
NK	VRB 80 mg p.o. dzień 1. i 8. (w 1. cyklu 60 mg/m ² p.o.) KAP 1000 mg/m ² 2 × dziennie, dzień 1.-14.	co 21 dni
Mo no te rapia		

Nazwa schematu	Schemat leczenia i dawkowanie	Liczba cykli, rytm
DOX	DOX 20 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 7 dni
	lub DOX 60-75 mg/m ² i.v.	co 21 dni
	lub pegylowana DOX liposomalna 50 mg/m ² i.v.	co 28 dni
EPI	EPI 60-90 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 21 dni
	EPI 30 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 7 dni
PXL	PXL 80 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 7 dni
DXL	DXL 60-100 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 21 dni
KAP	KAP 850-1250 mg/m ² p.o. 2 x dziennie dzień 1.-14.	co 21 dni
GCB	GCB 800-1200 mg/m ² i.v. dzień 1., 8., i 15.	co 28 dni
VRB	VRB 25 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 7 dni
	lub VRB 60-80 mg/m ² p.o. dzień 1.	
Erybulina	Erybulina 1,4 mg/m ² i.v. dzień 1. i 8.	co 21 dni
Pozostałe leki		
CBDCA	AUC 6 i.v. dzień 1.	co 21-28 dni
	lub AUC 2 i.v. dzień 1.	co 7 dni
Nab-PXL	Nab-PXL 100-125 mg/m ² i.v. dzień 1., 8. i 15.	co 28 dni
	lub Nab-PXL 260 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 21 dni
Cisplatyna	Cisplatyna 75 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 21 dni
	lub Cisplatyna 25 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 7 dni
Schematy metronomiczne		
CTX	CTX 50 mg p.o. dziennie	leczenie bez przerw
CTX + MTX	CTX 50 mg p.o. dziennie MTX 5 mg 2 x w tygodniu	leczenie bez przerw
KAP	KAP 3 x 500 mg/d. p.o. 3 x dziennie po posiłku	leczenie bez przerw
VRB	50 mg p.o.	poniedziałek, środa, piątek
	30 mg p.o. (u chorych w podeszłym wieku)	co 2. dzień
VK	VRB 40 mg p.o. (poniedziałek, środa, piątek) KAP 500 mg p.o. 3 x dziennie po posiłku	VRB – poniedziałek, środa, piątek KAP – leczenie bez przerw
VEK	VRB 40 mg p.o. CTX 50 mg/d. p.o. KAP 500 mg p.o. 3 x dziennie po posiłku	VRB – poniedziałek, środa, piątek CTX, KAP – leczenie bez przerw

[‡]Leczenie z udziałem liposomalnych antracyklin należy rozważyć u chorych z kardiologicznymi obciążeniami.

AUC – karboplatyna; CBDCA – karboplatyna; CTX – cyklofosfamid; DOX – dokсорubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; GCB – gemcytabina; i.v. - podanie dożylnie (łac. *intra vene/intravenosus*); KAP – kapecytabina; MTX – metotreksat; Nab-PXL – paklitaksel w postaci

Nazwa schematu	Schemat leczenia i dawkowanie	Liczba cykli, rytm
	nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą; p.o. - podanie doustne (łac. <i>per os</i>); PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina	

Źródło: opracowanie na podstawie [Jassem 2013]

2.6.5 Inhibitory CDK 4/6

Głównymi regulatorami podziałów komórkowych są geny warunkujące cykl podziału komórek (ang. *cell division cycle*, CDC), zaś za sterowanie cyklem życiowym komórek odpowiadają złożone współdziałania między cyklinami i kinazami zależnymi od cyklin (ang. *cyclin-dependent kinase*, CDK). W nowotworach złośliwych typowe są zmiany w cyklu komórkowym, gdzie dochodzi do zmian dotyczących białek regulatorowych w tym cyklin, produktu genu RB (ang. *retinoblastoma protein*) oraz zaburzeń regulacji osi cyklin D1:CDK4/6. Cyklina D wraz z CDK 4/6 odpowiadają za przechodzenie z fazy G1 do fazy S w cyklu komórkowym, a hamowanie działania kinaz CDK 4/6 jest ważnym celem terapeutycznym nowych leków [Dubiański 2016].

Leki z grupy inhibitorów CDK 4/6 hamują fosforylację białka RB które jest odpowiedzialne za regulację cyklu komórkowego, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego. Wyniki badań przedklinicznych wykazały, że krótkotrwała inhibicja kinaz CDK 4/6 skutkuje chwilowym zatrzymaniem cyklu komórkowego w fazie G1, natomiast długotrwała inhibicja CDK 4/6 prowadzi do apoptozy lub starzenia się komórki nowotworowej [Dębska-Szmich 2017].

Inhibitory CDK pierwszej generacji nie wykazywały selektywności w stosunku do danej kinazy zależnej od cyklin, przez co cechowały się niewielką skutecznością w monoterapii i poważnymi działaniami toksycznymi związanymi z niezamierzonymi interakcjami z kinazami. W związku z tym zaczęto pracę nad inhibitorami CDK drugiej generacji i powstały nowe leki charakteryzujące się większą selektywnością [Dubiański 2016]. Trzy spośród nich – abemacyklib, palbocyklib oraz rybocyklib wykazują szczególnie obiecujące właściwości w badaniach klinicznych. Wymienione substancje silnie i selektywnie hamują kinazy CDK4/6, a ich właściwości przeciwnowotworowe można zwiększyć dzięki skojarzeniu z hormonoterapią [Dębska-Szmich 2017]. W przypadku guzów ER-dodatnich ma miejsce amplifikacja genu CDK4/6, w związku z tym hamowanie działania tych kinaz jest jednym ze sposobów na zmniejszenie proliferacji komórek nowotworowych, a mechanizm terapii hormonalnej często polega na osłabieniu aktywności kinaz CDK 4 i CDK 6 [Dubiański 2016]. Synergizm działania inhibitorów CDK 4/6 z hormonoterapią został potwierdzony na liniach komórkowych [Finn 2009], modelach zwierzęcych [O'Brien 2014] jak i w badaniach klinicznych 1. fazy [Patnaik 2016], które stały się podstawą do przeprowadzenia badań w kolejnych fazach. Estrogeny jako substancje pobudzające wzrost i namnażanie komórek napędzają mechanizm zależny od cykliny D, kinaz cyklinozależnych i białka RB. Długotrwałe zwiększona aktywność cykliny D1 i fosforylacja białka RB uznawana jest za prawdopodobną przyczynę powstawania hormonooporności. Inhibitory CDK 4/6 hamują fosforylację białka RB, dzięki czemu wykazują skuteczność w niwelowaniu hormonooporności [Dębska-Szmich 2017].

Hormonooporność jest częstym problemem spotykanym w trakcie hormonoterapii [Dębska-Szmich 2017]. Korzyść kliniczną ze stosowania hormonoterapii w pierwszej linii obserwuje się u około 50-70% chorych, a u pozostałych stwierdza się pierwotną oporność na leczenie.

Wraz z kolejnymi liniami leczenia czas utrzymywania się odpowiedzi na stosowaną hormonoterapię ulega skróceniu [Dębska-Szmich 2017].

Wspomniane inhibitory CDK 4/6 są dość dobrze tolerowane przez pacjentów, a występujące objawy toksyczności można kontrolować przez monitorowanie terapii oraz modyfikację dawki [Dębska-Szmich 2017]. Abemacyklilb charakteryzuje się inną budową strukturalną w porównaniu do pozostałych inhibitorów CDK 4/6 (palbocyklilu oraz rybocyklilu). Wyniki badań wskazują, że abemacyklilb może pokonywać barierę krew-mózg, co może przekładać się na aktywność przeciwnowotworową w leczeniu przerzutów do mózgu [Patnaik 2016, Tolaney 2017]. Wyniki badań klinicznych wskazują również na aktywność przeciwnowotworową abemacyklilu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, glejaka wielopostaciowego, chłoniaków czy czerniaka [Patnaik 2016].

Inhibitory CDK 4/6 przyczyniają się do postępu medycyny w leczeniu najbardziej rozpowszechnionego podtypu raka piersi. Dzięki wprowadzeniu substancji o tym mechanizmie działania zwiększyła się liczba dostępnych terapii dla pacjentów w stadium zaawansowanym. Istotną cechą jest również zapobieganie hormonooporności. Dzięki temu istnieje możliwość zaoferowania długotrwałej i skutecznej terapii o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa pacjentom z chorobą nieuleczalną [Dębska-Szmich 2017].

2.6.6 Monitorowanie postępu choroby

Głównym celem badań kontrolnych po leczeniu z powodu nowotworu piersi jest wczesne wykrycie miejscowego lub regionalnego nawrotu choroby oraz wtórnych nowotworów. Monitorowanie ma również na celu obserwację w kierunku późnych powikłań, poradnictwo psychologiczne i socjologiczne (np. zalecenia dot. aktywności fizycznej i odpowiedniej diety ukierunkowanej na zmniejszenie nadwagi) oraz ocenę późnych wyników leczenia. Zalecenia dot. obserwacji po radykalnym leczeniu raka piersi przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Obserwacja po radykalnym leczeniu raka piersi - zalecenia dot. obserwacji.

Zalecane badanie	Częstość
Samobadanie	co miesiąc
Wywiad i badanie przedmiotowe, edukacja chorych w zakresie typowych objawów nawrotu nowotworu	pierwsze 2 lata: co 3 miesiące*
	2-5 lat: co 6 miesięcy
	>5 lat: co 12 miesięcy
Mammografia [#] (w razie potrzeby uzupełniona o USG)	co 12 miesięcy
	u chorych po leczeniu z zachowaniem piersi pierwsze badanie po 6 miesiącach
Badanie ginekologiczne ⁵	zgodnie z ogólnymi zasadami u zdrowych kobiet
Badania obrazowe i laboratoryjne	tylko ze wskazań klinicznych
Densytometria (ocena stanu mineralizacji kości) [‡]	co 12-24 miesiące
Ocena masy ciała	zaleca się utrzymanie BMI w przedziale od 20 do 25
Badania niezalecane	
Morfologia krwi	
Badania biochemiczne krwi	

Krażące markery nowotworowe
Badanie RTG klatki piersiowej
Inne badania obrazowe (TK, MR, PET)

* W przedinwazyjnym raku przewodowym badania kontrolne co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata; następnie co 12 miesięcy.

MR do rozważenia u chorych nosicielek mutacji w genach BRCA.

§U chorych bez objawów ze strony narządu rodneg nie ma wskazań do USG przezpochwowej oraz biopsji endometrium.

§ u chorych bez objawów ze strony narządu rodneg nie ma wskazań do USG-TV (przezpochwowe) oraz biopsji endometrium;

*Dotyczy chorych o wysokim ryzyku osteoporozy związanej z leczeniem inhibitorami aromatazy lub z zahamowaniem czynności hormonalnej jajników.

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); MR – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance*); PET – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*) RTG – rentgen; TK – tomografia komputerowa; USG – ultrasonografia;

Źródło: opracowanie na podstawie [Jassem 2013]

2.6.7 Wytyczne praktyki klinicznej

Poniżej przedstawiono najbardziej aktualne, globalne i powszechnie uznane wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nowotworu złośliwego sutka. W toku przeprowadzenia analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego:

- wytyczne krajowe:
 - Rak piersi. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego pod redakcją Jacka Jassemę i Maciej Krzakowskiego (PTOK 2018);
 - Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi (Obw. MZ 2018);
- wytyczne zagraniczne:
 - *American Society of Clinical Oncology, Stany Zjednoczone (ASCO 2016)*;
 - *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Niemcy (AGO 2018)*;
 - *European School of Oncology i European Society of Medical Oncology, Europa (ESO-ESMO 2018)*;
 - *National Comprehensive Cancer Network, Stany Zjednoczone (NCCN 2017)*;
 - *National Institute for Health and Care Excellence, Wielka Brytania (NICE 2018)*;
 - *Servicio de Oncología Médica, Hiszpania (SEOM 2015)*.

Treść wyżej wymienionych wytycznych, ze szczególnym uwzględnieniem farmakoterapii, w wersji skróconej (w tłumaczeniu na język polski) przedstawiono w Tab. 14. Dla części wytycznych zamieszczono informację na temat siły zaleceń. W analizie przedstawiono informacje o sile zaleceń dla wytycznych, w których zamieszczono informacje na ten temat. (skalę dotyczącą jakości dowodów naukowych przedstawiono w rozdz. 7.)

28 września 2017 FDA zarejestrowała abemacyklib stosowany w skojarzeniu z fulwestranem do stosowania u kobiet z HR-dodatnim HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z progresją choroby po hormonoterapii. Również 28 września 2017 abemacyklib w monoterapii został zarejestrowany do stosowania u kobiet i mężczyzn z HR-dodatnim HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z progresją choroby po hormonoterapii i z wcześniejszą chemioterapią w przypadku przerzutów. 26 lutego 2018 r. FDA zarejestrowała abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jako początkową hormonoterapię u kobiet po menopauzie z HR-dodatnim HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym raku piersi [FDA online 2].

26 lipca 2018 r. Europejska Agencja Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) zarejestrowała abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestranem u kobiet z HR-dodatnim HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym raku piersi [EMA 2018].

Część wytycznych została opracowana i opublikowana przed rejestracją abemacyklibu, w związku z czym jego uwzględnienie abemacyklibu nie było możliwe. Abemacyklib jest lekiem należącym do grupy selektywnych inhibitorów CDK4/6, do której należą również palbocycyklib i rybocycyklib, a które zostały zarejestrowane przez FDA wcześniej. Wydaje się

zatem, że treść zaleceń odnoszącą się do palbocyklibu można odnieść również do abemacyklibu. Palbocyklib został uwzględniony w wytycznych ASCO 2016, NCCN 2017 i SEOM 2016. Wytyczne te zalecają palbocyklib w oparciu o badania kliniczne, w których stwierdzono przewagę skojarzenia z palbocyklibem w zakresie wydłużania PFS. Podobne wyniki osiągnięto w przypadku pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSA [AKL Verzenio 2019].

W polskich wytycznych PTOK 2018 odnaleziono zalecenia dotyczące stosowania inhibitorów CDK 4/6. W pierwszej linii leczenia zaawansowanego ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi zalecane są do stosowania w skojarzeniu z letrozolem. W przypadku pacjentek z progresją w trakcie lub po zakończeniu terapii inhibitorami aromatazy zalecane jest stosowanie inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z fulwestranem [PTOK 2018].

Wytyczne AGO 2018 wymieniają abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem, abemacyklib w skojarzeniu z letrozolem lub anastrozolem oraz abemacyklib w monoterapii w leczeniu pacjentek po menopauzie z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi. W przypadku pacjentek przed menopauzą zalecają abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem z zastosowaniem analogów gonadoliberyny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH).

Wytyczne ESO-ESMO 2018 odnoszą się do całej grupy inhibitorów CDK 4/6 i zalecają stosowanie leków z tej grupy w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy u pacjentek w pierwszej lub drugiej linii leczenia, w oparciu o ich udowodnioną skuteczność w poprawie mediany PFS (o około 10 miesięcy) z jednoczesnym akceptowalnym profilem bezpieczeństwa zarówno u kobiet przed jak i po menopauzie. W przypadku kobiet przed menopauzą wskazana jest supresja jajników. Inhibitory CDK 4/6 w skojarzeniu z fulwestranem zalecane są także pacjentkom po wcześniejszej hormonoterapii, ze względu na udowodnioną skuteczność w poprawie mediany PFS (o 6-7 miesięcy), jak i jakość życia.

Abemacyklib, palbocyklib oraz rybocyklib należą do tej samej grupy selektywnych inhibitorów CDK4/6, można jednak zaobserwować niewielkie różnice w profilu bezpieczeństwa między tymi lekami. Stosowanie abemacyklibu wiązało się z częstszym występowaniem biegunek u pacjentów, ale równocześnie mniejszą ilością przypadków neutropenii w porównaniu z pozostałymi inhibitorami CDK 4/6. Abemacyklib wykazał również znaczącą aktywność w monoterapii i możliwość przekroczenia bariery krew-mózg [ESO-ESMO 2018], co ma potencjalne znaczenie w leczeniu przerzutów do mózgu [Patnaik 2016, Tolaney 2017].

Tab. 14. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z rakiem piersi.

Towarzystwo , rok	Treść wytycznych
Wytyczne polskie	
PTOK 2018	<p>1. Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień T3N0 i III)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Większość chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wymaga wstępnego leczenia systemowego, a następnie chirurgii, RT lub obu tych metod (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji A). • U chorych bez odpowiedzi na indukcyjną HT uzasadnione jest zastosowanie pooperacyjnej CHT z użyciem standardowych schematów (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji C). <p>2. Leczenie miejscowych lub regionalnych nawrotów</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z cechą ER/PgR+ w uzupełnieniu miejscowego leczenia należy zastosować HT (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B). <p>3. Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)</p> <p>3.1. Zasady ogólne</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z cechą ER+ należy w pierwszej kolejności zastosować HT (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji A). • Zaleca się stosowanie podobnej HT u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, przy czym u chorych przed menopauzą konieczne jest zapewnienie skutecznej supresji jajników (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B). • U chorych z cechą ER+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów miękkich (tzw. <i>visceral crisis</i>) (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji B). • Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji B). • Chemioterapia jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą ER- oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji A). • Jeśli u chorych z cechą ER+ leczenie rozpoczęto od CHT, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej HT (jakość dowodu IV, kategoria rekomendacji C). <p>3.2. Rak piersi ER i/lub PgR- do datni, HER2-ujemny</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych przed menopauzą wskazane jest wykonanie chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B). • W I linii leczenia zaawansowanego ER+/HER2- raka piersi można zastosować tamoksyfen (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B), IA (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B), fulwestrant w wysokiej dawce (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B), lub skojarzenie letrozolu z inhibitorem CDK4/6. • U chorych z progresją w trakcie leczenia tamoksyfenem lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym, w II linii można zastosować fulwestrant w wysokiej dawce (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B) lub IA

	<p>(jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B).</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z progresją w trakcie leczenia IA lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym można zastosować tamoksyfen (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji C), skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B) lub eksemestan w połączeniu z inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR – ewerolimusem (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B). <p>4. W kolejnych liniach leczenia, w zależności od uprzednio zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen lub fulwestrant (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B). W wybranych przypadkach można zastosować octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji C).</p>
Obw. MZ 2018	<p>1. Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień T3N0 i III)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Większość chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wymaga wstępnego leczenia systemowego, a następnie chirurgii, RT lub obu tych metod (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji A). • U chorych bez odpowiedzi na indukcyjną HT uzasadnione jest zastosowanie pooperacyjnej CHT z użyciem standardowych schematów (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji C). <p>2. Leczenie miejscowych lub regionalnych nawrotów</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z cechą ER/PgR+, w uzupełnieniu miejscowego leczenia należy zastosować HT (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B). <p>3. Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)</p> <p>3.1. Zasady ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z cechą ER+ należy w pierwszej kolejności zastosować HT (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji A). • Zaleca się stosowanie podobnej HT u kobiet przed- i po menopauzie, przy czym u chorych przed menopauzą konieczne jest zapewnienie skutecznej supresji jajników (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B). • U chorych z cechą ER+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia, masywnego zajęcia narządów mięszowych (tzw. <i>visceral crisis</i>) (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji B). • Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji B). • CHT jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą ER- oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji A). • Jeśli u chorych z cechą ER+ leczenie rozpoczęto od CHT, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej HT (jakość dowodu IV, kategoria rekomendacji C). • Odpowiedź w trakcie HT i CHT należy oceniać co 2-3 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej (jakość dowodu IV, kategoria rekomendacji A). • HT i leczenie anty-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B), a CHT - do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B). <p>3.2. Rak piersi ER i/lub PgR do datni, HER2 ujemny:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • W pierwszej linii leczenia zaawansowanego ER+/HER2- raka piersi można zastosować tamoksyfen (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B), fulwestrant w wysokiej dawce (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B) lub IA (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B). • U chorych z progresją w trakcie leczenia tamoksyfenem lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym, w drugiej linii można zastosować fulwestrant w wysokiej dawce (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B) lub IA (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B). • U chorych z progresją w trakcie leczenia IA lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym, można zastosować tamoksyfen (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji C) lub fulwestrant w wysokiej dawce (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B), skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce. • W kolejnych liniach leczenia, w zależności od uprzednio zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen lub fulwestrant (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B). W wybranych przypadkach można zastosować octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji C).
Wytyczne zagraniczne	
AGO 2017	<p>Hormonoterapia stanowi leczenie pierwszego wyboru u chorych z przerzutowym rakiem piersi z dodatnim (lub nieznanym) statusem receptorów hormonalnych, wyjątek stanowi ostra choroba zagrażająca życiu [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1aA, w skali AGO ++].</p> <p>U pacjentów przed menopauzą, z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analog gonadoliberyny (GnRH) w skojarzeniu z fulwestrantem i palbocyklibem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2bB, w skali AGO ++]; • analog GnRH w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) i palbocyklibem[†] [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 5D, w skali AGO ++]; • analog GnRH w skojarzeniu z IA/tamoksyfenem i rybocyklibem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1bB, w skali AGO ++]; • analog GnRH w skojarzeniu z fulwestrantem i abemacyklibem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2bB, w skali AGO +]; • analog GnRH w skojarzeniu z tamoksyfenem (vs. supresja jajników lub tamoksyfen) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1aA, w skali AGO ++]; • supresję jajników [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2bB, w skali AGO +]; • tamoksyfen [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2bB, w skali AGO +]; • analog GnRH w skojarzeniu z IA (I + II linia leczenia) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2bB, w skali AGO +]; • analog GnRH w skojarzeniu z fulwestrantem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1bB, w skali AGO +]; • IA bez supresji jajników [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 3D, w skali AGO --]; <p>U pacjentów po menopauzie, z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fulwestrant w dawce 500 mg [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1bB, w skali AGO ++]; • IA (trzeciej generacji; brak dowodów na wyższość jednego z inhibitorów aromatazy. Terapia skojarzona eksemestanem z ewerolimusem wskazana jest po wcześniejszym leczeniu inhibitorami aromatazy, dlatego zaleca się stosowanie niesteroidowego inhibitora aromatazy w I linii leczenia) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1aA, w skali AGO ++];

	<ul style="list-style-type: none"> • tamoksyfen [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1aA, w skali AGO +]; • fulwestrant w dawce 250 mg w skojarzeniu z anastrozolem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1bB, w skali AGO +/-]; • powtórzenie wcześniejszych terapii [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 5D, w skali AGO +/-]; • letrozol (dane można ekstrapolować na inne IA) w skojarzeniu z palbocyklibem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1bB, w skali AGO ++]; • fulwestrant w skojarzeniu z palbocyklibem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1bB, w skali AGO ++]; • letrozol (dane można ekstrapolować na inne IA) w skojarzeniu z rybocyklibem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1bB, w skali AGO ++]; • letrozol/anastrozol w skojarzeniu z abemacyklibem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1bB, w skali AGO +]; • fulwestrant w skojarzeniu z abemacyklibem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1bB, w skali AGO +]; • abemacyklib [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 3C, w skali AGO +/-]; • eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1bA, w skali AGO +]; • tamoksyfen w skojarzeniu z ewerolimusem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2bB, w skali AGO +]; • letrozol w skojarzeniu z ewerolimusem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2bB, w skali AGO +/-]; • fulwestrant w skojarzeniu z ewerolimusem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2bB, w skali AGO +]; • inhibitory CDK4/6 po progresji [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 5D, w skali AGO -]; • terapia podtrzymująca bawacizumabem w skojarzeniu z hormonoterapią po remisji po wcześniejszym leczeniu chemioterapią w skojarzeniu z bawacizumabem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2bB, w skali AGO +]; • bawacizumab w skojarzeniu z hormonoterapią w I linii leczenia w zaawansowanej chorobie [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1bB, w skali AGO -].
ASCO 2016	<p>Zalecenia ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentom z ekspresją receptorów steroidowych (jakiegokolwiek poziomu receptorów estrogenu lub progesteronu) należy zaproponować leczenie hormonalne (jakość dowodu wysoka, siła zaleceń: silne). • Terapię hormonalną zaleca się jako początkowe leczenie u pacjentów z HR-dodatnim przerzutowym rakiem piersi, z wyjątkiem pacjentów z chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu lub osobom, u których nastąpił szybki nawrót w trakcie adjuwantowej hormonoterapii (jakość dowodu przeciętna, siła zaleceń: silne). • Nie zaleca się stosowania hormonoterapii skojarzonej z chemioterapią (jakość dowodu wysoka, siła zaleceń: silne). <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U kobiet po menopauzie z HR-dodatnim przerzutowym rakiem piersi zaleca się stosowanie inhibitorów aromatazy (IA) (jakość dowodu wysoka, siła zaleceń: silne). <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekwencyjną hormonoterapię należy zaproponować pacjentom z odpowiedzią na wcześniejszą hormonoterapię, z wyjątkiem osób z szybką progresją i uszkodzeniem narządów; nie zaleca się konkretnej kolejności stosowania poszczególnych leków (jakość

	<p>dowodu wysoka, siła zaleceń: silne).</p> <p>Terapia celowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiетom po menopauzie z nieleczonym, HR-dodatnim, przerzutowym rakiem piersi należy zaoferować niesteroidowy IA w skojarzeniu z palbocyklibem (odnotowano poprawę w zakresie czasu przeżycia bez progresji (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>, dane dotyczące przeżycia całkowitego nie są jeszcze dostępne) w porównaniu z monoterapią letrozolem (jakość dowodu umiarkowana, siła zaleceń: przeciętna). • Pacjentom, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorami aromatazy (w skojarzeniu lub bez z jedną linią chemioterapii), należy zaoferować terapię skojarzoną fulwestrantem z palbocyklibem (odnotowano poprawę w zakresie PFS w porównaniu z monoterapią fulwestrantem); leczenie należy ograniczyć wyłącznie do pacjentek bez wcześniejszej ekspozycji na inhibitory cyklozależnych kinaz 4/6 (jakość dowodu umiarkowana, siła zaleceń: przeciętna). <p>Ogólny schemat postępowania w przypadku hormonoterapii u kobiet po i przed menopauzą przedstawiono odpowiednio na Rys. 9 i Rys. 10.</p>
ESO-ESMO 2018	<p>Według wytycznych w przypadku HR-dodatnich nowotworów preferowanym sposobem leczenia jest hormonoterapia (HT), za wyjątkiem pacjentów z masywnym zajęciem narządów miękkich (ang. <i>visceral crisis</i>) lub podejrzeniem/ udowodnioną opornością na HT (siła zaleceń I, stopień A).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiele badań w zaawansowanym raku piersi ze statusem receptora ER-dodatnim nie obejmowało kobiet przed menopauzą. Pomimo tego wytyczne zalecają, aby młode kobiety ze statusem receptora ER-dodatnim w zaawansowanym raku piersi były leczone w ten sam sposób co kobiety po menopauzie z zastosowaniem HT pod warunkiem zapewnienie skutecznej supresji jajników lub ablacji funkcji jajników, i z lub bez użycia terapii celowanych (siła zaleceń opinia eksperta, stopień A). • Tamoksyfen podawany samodzielnie jest jedyną dostępną metodą leczenia w HT dla kobiet przed menopauzą, które odmówiły supresji jajników/ablacji funkcji jajników, ale takie leczenie zostało uznane przez panel ekspertów za mniej skuteczne (siła zaleceń I, stopień D). • Preferowany sposób leczenia w I linii zależy od typu i czasu trwania adjuwantowej HT jak i od czasu, jaki upłynął od zakończenia adjuwantowej HT, stosuje się inhibitory aromatazy (IA), tamoksyfen lub fulwestrant u kobiet przed menopauzą lub w okresie około menopauzalnym po skutecznej supresji jajników/ablacji funkcji jajników, u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn (z antagonistami LHRH) (siła zaleceń I, stopień A). • Zastosowanie inhibitorów kinaz zależnych od cyklina 4 i 6 (CDK4/6) w skojarzeniu z IA, u pacjentów poddanych wcześniejszej HT lub nie poddanych takiemu leczeniu, zapewnia znaczną poprawę mediany czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) (o około 10 miesięcy) z akceptowalnym profilem toksyczności i w związku z tym, staje się jedną z preferowanych opcji leczenia dla kobiet przed menopauzą i w okresie okółomenopauzalnym po supresji jajników/ablacji funkcji jajników, u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn (z antagonistami LHRH). Pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby w okresie <12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej terapii z użyciem IA nie byli uwzględnieni w opublikowanych badaniach i tego typu leczenie może być nieodpowiednie dla nich. Dane dotyczące punktu końcowego związanego z przeżyciem całkowitym (OS) nie są jeszcze dostępne. Wyniki związane z poprawą jakości życia były porównywalne z tymi, gdzie stosowano samodzielną hormonoterapię (siła zaleceń I, stopień A). • Do danie inhibitorów CDK4/6 do fulwestrantu u pacjentów po uprzedniej hormonoterapii, zapewnia znaczną poprawę

	<p>mediany PFS (o 6-7 miesięcy) jak i jakość życia. Leczenie z użyciem inhibitorów CDK4/6 jest jedną z preferowanych opcji leczenia, jeżeli nie były wcześniej stosowane u kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym po skutecznej supresji jajników/abłacji funkcji jajników, u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn. Dane dotyczące punktu końcowego związanego z OS nie są jeszcze dostępne (siła zaleceń I, stopień A).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Optymalna sekwencja leków w hormonoterapii jest nieznana i zależy od tego jakie leki zastosowano wcześniej (w terapii (neo)adjuwantowej lub zaawansowanej), obciążenia chorobą, preferencji pacjenta, kosztów oraz dostępności. Dostępne opcje leczenia (dla kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym po skutecznej supresji jajników/abłacji funkcji jajników, u mężczyzn z antagonistami LHRH oraz u kobiet po menopauzie) uwzględniają IA, tamoksyfen, fulwestrant, IA/fulwestrant w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6, IA/fulwestrant/tamoksyfen w skojarzeniu z ewerolimusem. W kolejnych liniach leczenia można powtórzyć poprzednio stosowane leki, zastosować octan megestrolu i estradiol (siła zaleceń I, stopień A). • Nie jest obecnie poznane w jaki sposób terapia hormonalna w skojarzeniu z terapią celowaną wypada w porównaniu z innymi terapiami tego typu oraz w porównaniu do chemioterapii. Badania wciąż trwają. • Ewerolimus oraz inhibitory CDK4/6 nie powinny być stosowane u pacjentów, u których doszło do progresji choroby w trakcie ich stosowania (siła zaleceń niedostępna, stopień E). • Na obecną chwilę nie zidentyfikowano innych czynników predykcyjnych niż status receptora HR w celu określenia którzy pacjenci odniosą lub nie korzyść z dodania ukierunkowanych agentów (np. inhibitorów CDK4/6, inhibitora kinazy mTOR) do terapii hormonalnej i zaden z przebadanych obecnie w badaniach klinicznych biomarkerów nie jest obecnie stosowany w praktyce klinicznej. Prace badawcze muszą być kontynuowane (siła zaleceń I, stopień E). • Jednoczesna terapia ChT i HT nie wykazała korzyści związanych z przeżyciem i nie powinna być prowadzona poza badaniami klinicznymi (siła zaleceń II, stopień D). • HT po wcześniejszej ChT w celu podtrzymania efektów jest dopuszczalną opcją, mimo że nie została poddana ocenie w randomizowanych badaniach (siła zaleceń II, stopień B).
NCCN 2017	<p>U kobiet po menopauzie ze wznową lub w IV stopniu zaawansowania raka piersi w ramach hormonoterapii można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol), • steroidowe inhibitory aromatazy (eksemestan), • eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem^{*#}, • palbocyklil w skojarzeniu z letrozolem^{#,^}, • palbocyklil w skojarzeniu z fulwestrantem^â, • fulwestrant[§], • tamoksyfen lub toremifen, • octan megestrolu, • fluoksymesteron, • etynyloestradiol. <p>U kobiet przed menopauzą zaleca się stosowanie tamoksyfenu lub toremifenu lub abłację/supresję jajników w skojarzeniu z</p>

	hormonoterapią jak u pacjentek po menopauzie.
NICE 2018	<p>U pacjentów z HR-dodatnim HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi zaleca się zaoferowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hormonoterapii w I linii leczenia u większości pacjentów z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi; • chemioterapii w I linii leczenia u pacjentów z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, u których choroba bezpośrednio zagraża życiu lub wymaga wczesnego złagodzenia objawów z powodu znacznego zaangażowania narządów wewnętrznych, pod warunkiem, że rozumieją i są gotowi do zaakceptowania toksyczności; • hormonoterapii pacjentom z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, którzy otrzymali chemioterapię w I linii leczenia, po zakończeniu chemioterapii. <p>Hormonoterapia</p> <p>Zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie inhibitora aromatazy (IA) steroidowego lub niesteroidowego u kobiet po menopauzie z ER-dodatnim rakiem piersi, które nie stosowały wcześniej hormonoterapii lub które stosowały wcześniej tamoksifen; • zastosowanie tamoksyfenu i supresję jajników w I linii leczenia u kobiet przed menopauzą i w wieku okołomenopauzalnym z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, które nie były leczone wcześniej tamoksyfenem; • zastosowanie supresję jajników kobietom przed menopauzą i w wieku okołomenopauzalnym, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu tamoksyfenem; • zastosowanie tamoksyfenu jako leczenia I linii u mężczyzn z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi; • IA mogą być przyczyną osteoporozy wtórnej. <p>Chemioterapia</p> <p>Zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systemową terapię sekwencyjną dla większości pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi (którzy zdecydowali się na chemioterapię) w przypadku progresji choroby; • rozważenie chemioterapii skojarzonej u pacjentów, dla których ważniejsze jest wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz rozumieją i są skłonni tolerować dodatkową toksyczność; • chemioterapię systemową (w następujących schematach) u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, u których leczenie antracyklinami jest nieodpowiednie (ze względu na przeciwwskazania lub z powodu wcześniejszej terapii antracyklinami w leczeniu adjuwantowym lub przerzutów): <ul style="list-style-type: none"> o w I linii leczenia: docetaksel, o w II linii leczenia: winorelbina lub kapecytabina, o w III linii leczenia: kapecytabina lub winorelbina (w zależności od tego, który z tych leków stosowany był w II linii leczenia). <p>Palbocyklib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbocyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest rekomendowany jako wstępna terapia w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych.

	<p>Rybocyklid</p> <ul style="list-style-type: none"> Rybocyklid w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest rekomendowany jako wstępna terapia w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych. <p>Fulwestrant</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie zaleca się stosowania fulwestrantu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego ER-dodatniego raka piersi u kobiet po menopauzie, które nie stosowały wcześniejszej hormonoterapii. <p>Inne terapie dostępne w II linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem zalecany jest jako opcja w leczeniu zaawansowanego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi u kobiet po menopauzie bez objawowej choroby trzewnej, której nawrót lub progresja wystąpiły po leczeniu z wykorzystaniem niesteroidowego IA. Nie zaleca się stosowania fulwestrantu jako alternatywy dla IA w leczeniu ER-dodatniego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u kobiet po menopauzie z nawrotem po lub w trakcie leczenia adjuwantowego anty ER lub u których nastąpiła progresja w trakcie leczenia anty ER. Nie zaleca się stosowania erybuliny w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych, którzy otrzymali tylko jeden schemat chemioterapii. <p>Inne terapie dostępne w III linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Erybulina zalecana jest jako opcja leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych, u których progresja nastąpiła po zastosowaniu 2 schematów chemioterapii (mogły uwzględnić antracyklin lub taksan i kapecytabinę).
SEOM2015	<p>W leczeniu HR-dodatniego HER2-ujemnego przerzutowego raka piersi w I linii leczenia zaleca się stosowanie hormonoterapii[*], a chemioterapię należy rozważyć jedynie u pacjentek z szybką progresją przerzutów w narządach trzewnych [poziom pewności: wysoki; siła zaleceń: A].</p> <p>U kobiet przed menopauzą zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> randomizowane badanie fazy III wykazało, że skojarzenie hormonoterapii (fulwestrant u kobiet po menopauzie, fulwestrant i ablacja jajników u kobiet przed menopauzą) i palbocyklidu poprawia wyniki w zakresie PFS w porównaniu z samą hormonoterapią; z tego względu ablacja jajników w połączeniu z fulwestrantem i palbocyklidem zalecana jest w II linii leczenia [poziom pewności: wysoki; siła zaleceń: A]. <p>U kobiet po menopauzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia: <ul style="list-style-type: none"> anastrozol, letrozol i eksemestan są skuteczniejsze w zakresie PFS niż tamoksyfen, zarówno u pacjentek z wcześniejszą hormonoterapią, jak i z wyłącznie adjuwantową terapią tamoksyfenem [poziom pewności: wysoki; siła zaleceń: A]; fulwestrant (dawka 500 mg) jest lepszą opcją niż anastrozol w zakresie PFS i OS [poziom pewności: niski; siła zaleceń: B]; letrozol w skojarzeniu z palbocyklidem jest lepszą opcją terapeutyczną niż letrozol w zakresie PFS [poziom pewności: umiarkowany; siła zaleceń: B]; stosowanie inhibitorów aromatazy w I linii leczenia jest najlepiej udowodnioną opcją terapeutyczną u pacjentów bez wcześniejszego adjuwantowego leczenia z wykorzystaniem inhibitorów aromatazy [poziom pewności: wysoki; siła

	<p>zaleceń: A]; fulwestrant w dawce 500 mg jest dobrą opcją terapeutyczną u pacjentów z adjuwantowym leczeniem inhibitorami aromatazy [poziom pewności: umiarkowany; siła zaleceń: B].</p> <ul style="list-style-type: none"> • w II linii leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów z progresją w trakcie leczenia tamoksyfenem, inhibitory aromatazy są równorzędne lub nieznacznie lepsze niż progestyny i zdecydowanie lepiej tolerowane, a fulwestrant w dawce 250 mg jest równorzędny anastrozoli [brak informacji o poziomie pewności i sile zaleceń]; ○ palbocyklid w skojarzeniu z fulwestranem jest skuteczniejszy w zakresie PFS niż fulwestrant [brak informacji o poziomie pewności i sile zaleceń]; • w dalszych liniach leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ dostępność danych z prospektywnych badań klinicznych jest ograniczona u pacjentów, u których wcześniej stosowano inhibitory aromatazy, tamoksyfen, fulwestrant i eksemestan-ewerolimus. W przypadkach, w których uzyskano pozytywny efekt po wcześniejszej hormonoterapii, progestynach (octan megestrolu, medroksyprogesteron), androgeny i wysokie dawki estrogenów mogą zostać użyte w wybranych bardzo wrażliwych przypadkach. <p>Nie zaleca się równoczesnego stosowania chemioterapii i hormonoterapii [poziom pewności: niski; siła zaleceń: D], przy czym wytyczne dopuszczają stosowanie hormonoterapii po chemioterapii u pacjentów z HR-dodatnim rakiem piersi leczonych chemioterapią w I linii leczenia.</p>
--	---

[‡] dane ekstrapolowane z populacji kobiet po menopauzie (z IA);

* terapia może zostać rozważona u pacjentek spełniających kryteria włączenia do badania BOLERO-2 (progresja w ciągu 12 miesięcy lub po terapii z wykorzystaniem niesteroidowego inhibitora aromatazy);

[#] w przypadku progresji po terapii skojarzonej palbocyklidem i letrozolem brak danych uzasadniających zastosowanie kolejnej linii leczenia z palbocyklidem w schemacie; podobnie w przypadku terapii skojarzonej eksemestaniem i ewerolimusem brak danych uzasadniających zastosowanie kolejnej linii leczenia z ewerolimusem w schemacie;

[^] palbocyklid w skojarzeniu z letrozolem może zostać rozważony jako opcja leczenia w I linii terapii u kobiet po menopauzie z HR-dodatnim HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi;

[§] u kobiet po menopauzie lub kobiet przed menopauzą z supresją jajników (z wykorzystaniem agonisty LHRH) z HR-dodatnim HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi po progresji lub po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym lub hormonoterapii;

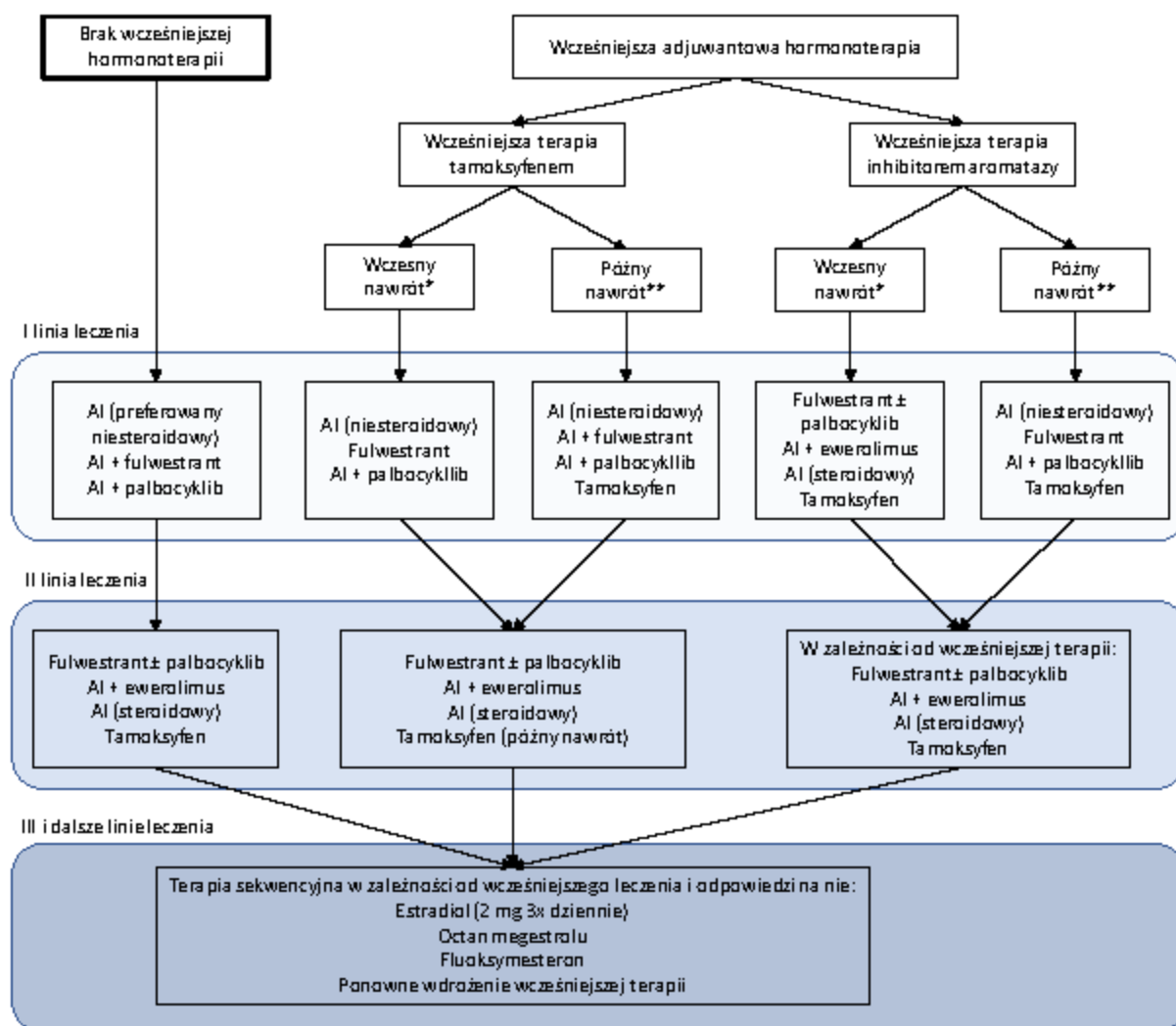
[§] w jednym badaniu wykazano, że u kobiet z HR-dodatnim rakiem piersi, bez wcześniejszej chemioterapii, terapii biologicznej lub hormonoterapii z powodu choroby przerzutowej dodanie fulwestrantu do anastrozolu powoduje wydłużenie czasu do progresji; dalsza analiza sugeruje, że największe korzyści odnoszą pacjenci bez wcześniejszego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem i z czasem od diagnozy dłuższym niż 10 lat; dwa podobnie zaprojektowane badania nie wykazały dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania terapii skojarzonej fulwestranem i anastrozolem.

[®] tamoksyfen, toremifen, fulwestrant, ablacja jajników (operacja, radiacja), supresja jajników analogiem GnRH (gorselina, tryptorelina, leuprorelina), niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol), steroidowy inhibitor aromatazy (eksemestan), octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu, diethylstilbestrol.

BMD – mineralna gęstość kości (ang. bone mineral density); CHT – chemioterapia; ER – receptor estrogenowy (ang. estrogen receptor); GnRH – analogi gonadoliberyny; HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2); HR – receptor hormonalny (ang. hormone receptor); HT – hormonoterapia; IA – inhibitory aromatazy; Ki67 – białko, marker komórkowej proliferacji; LHRH – antagonistą hormonu

uwalniającego hormon luteinizujący (ang. luteinizing hormone-releasing hormone antagonists); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); PFS – czas bez progresji choroby po zakończonym leczeniu (ang. progression-free survival); PgR – receptory progesteronowe (ang. progesteron receptor); r.ż. – rok życia; RT – radioterapia;

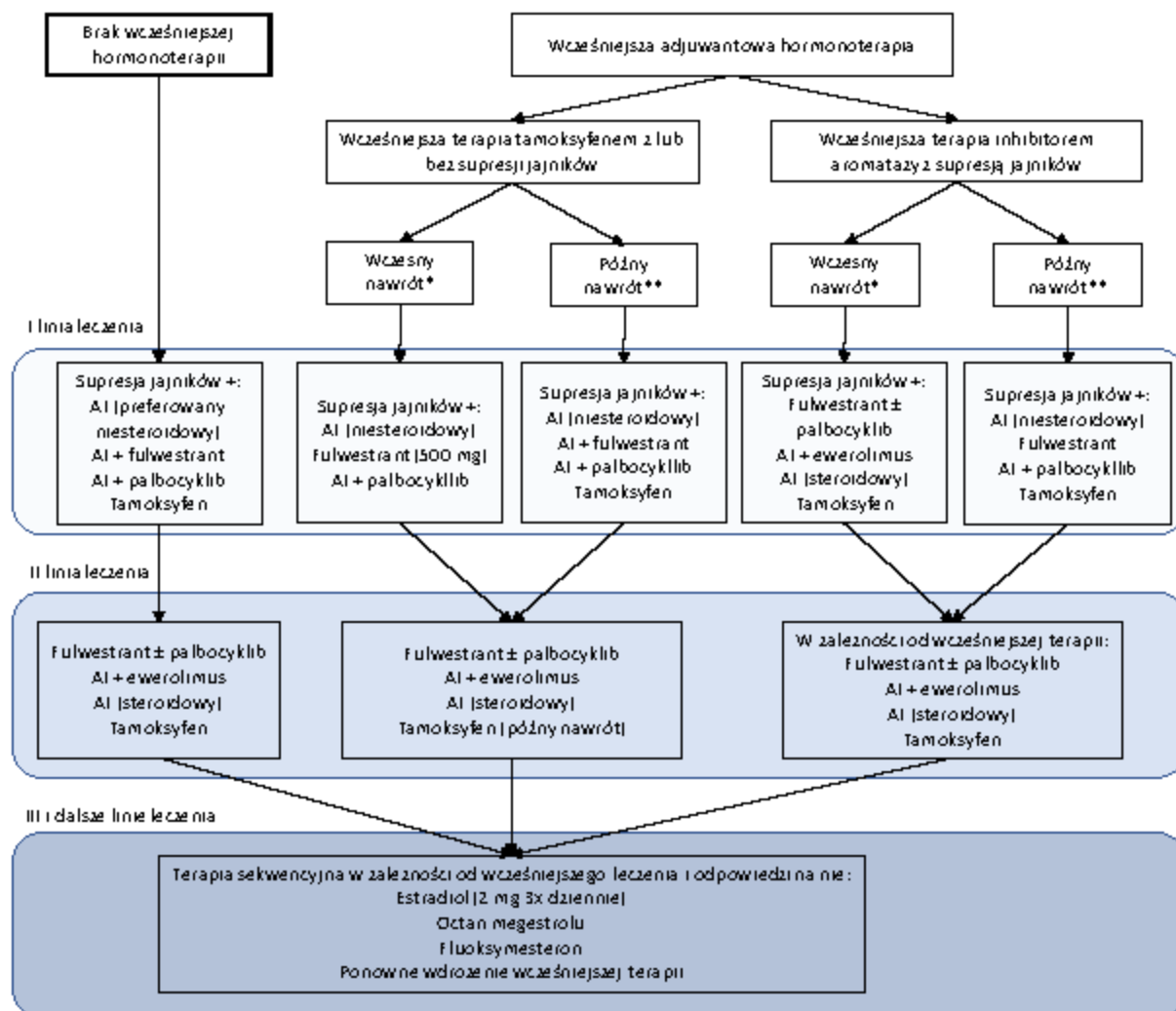
Rys. 9. Schemat hormonoterapii u kobiet po menopauzie z przerzutowym, hormonozależnym rakiem piersi zgodnie z wytycznymi ASCO 2016.



* ≤12 mies. po terapii adjuwantowej;
 ** >12 mies. po terapii adjuwantowej.

Źródło: opracowanie na podstawie [ASCO 2016].

Rys. 10. Schemat hormonoterapii u kobiet przed menopauzą z przerzutowym, hormonozależnym rakiem piersi zgodnie z wytycznymi ASCO 2016.



* ≤12 mies. po terapii adjuwantowej;
 ** >12 mies. po terapii adjuwantowej.

Źródło: opracowanie na podstawie [ASCO 2016]

2.6.8 Dostępne opcje terapeutyczne refundowane w Polsce

Aktualnie dostępne w Polsce i refundowane opcje terapeutyczne w leczeniu raka piersi (zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.) przedstawiono poniżej. W Tab. 15. zestawiono substancje wymienione w wytycznych krajowych lub zagranicznych stosowane w leczeniu raka piersi dostępne w ramach wykazu leków dostępnych na receptę. W ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” dostępne są wymienione substancje stosowane u pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi: trastuzumab, lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.

Ponadto, w ramach chemioterapii we wskazaniu ICD-10 C50 finansowanych jest 19 substancji: cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, fulwestrant, gemcytabina, ifosfamid, kapecytabina, karboplatyna, metotreksat, mitomycyna, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winorelbina [Obwieszczenie MZ 2019].

Tab. 15. Opcje terapeutyczne dostępne w Polsce i refundowane w leczeniu raka piersi.

Substancja czynna	Wskazanie
Anastrozol [*]	nowotwory złośliwe - rak piersi w II rzucie hormonoterapii, wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii
Eksemestan [*]	nowotwory złośliwe; rak piersi w II rzucie hormonoterapii
Fulwestrant [#]	nowotwór złośliwy sutka
Goserelina [*]	nowotwory złośliwe - rak piersi
Letrozol [*]	nowotwory złośliwe - rak piersi w II rzucie hormonoterapii; wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii
Medroksyprogesteron [*]	nowotwory złośliwe - rak piersi
Octan megestrolu [*]	nowotwory złośliwe
Tamoksyfen ^{**}	nowotwory złośliwe

^{*}Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

[#]Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Źródło: opracowanie na podstawie [Obwieszczenie MZ 2019]

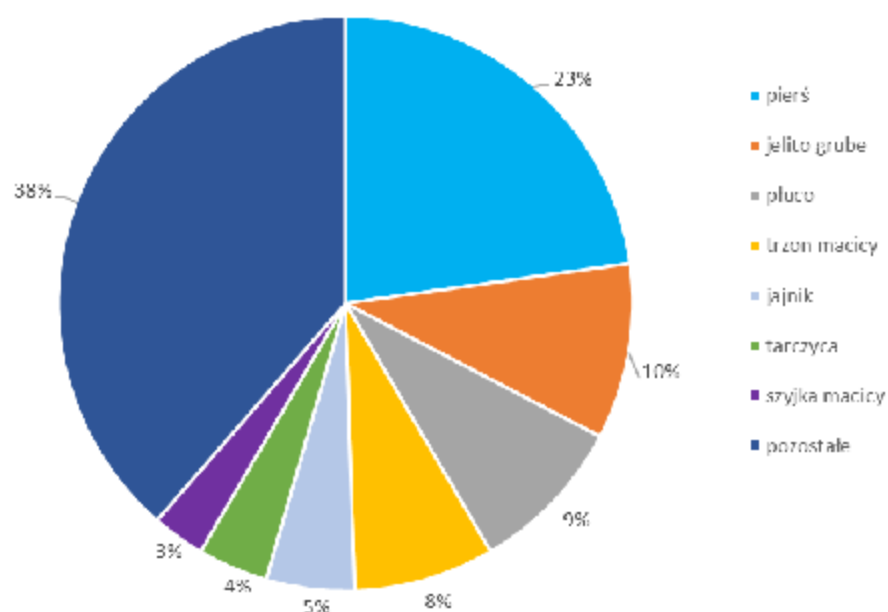
2.7 Epidemiologia raka piersi

2.7.1 Zachorowalność i chorobowość

Nowotwór piersi jest drugim najczęściej występującym nowotworem na świecie - według danych GLOBOCAN w 2012 r. zdiagnozowano 1,67 mln nowych przypadków raka piersi, co stanowiło ok. 25% wszystkich rozpoznań nowotworów. Jest to najczęściej występujący nowotwór u kobiet, zarówno w krajach rozwiniętych (794 tys. przypadków), jak i rozwijających się (883 tys. przypadków). Częstość występowania zależy od rejonu świata - od 27 przypadków na 100 tys. w Afryce Środkowej i Azji Wschodniej do 92 przypadków na 100 tys. w Ameryce Północnej [GLOBOCAN ONLINE].

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce - stanowi 23% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów w 2016 roku (por. Rys. 11). Ogółem w 2016 roku odnotowano 18 615 zachorowań na raka piersi u kobiet [KRN ONLINE].

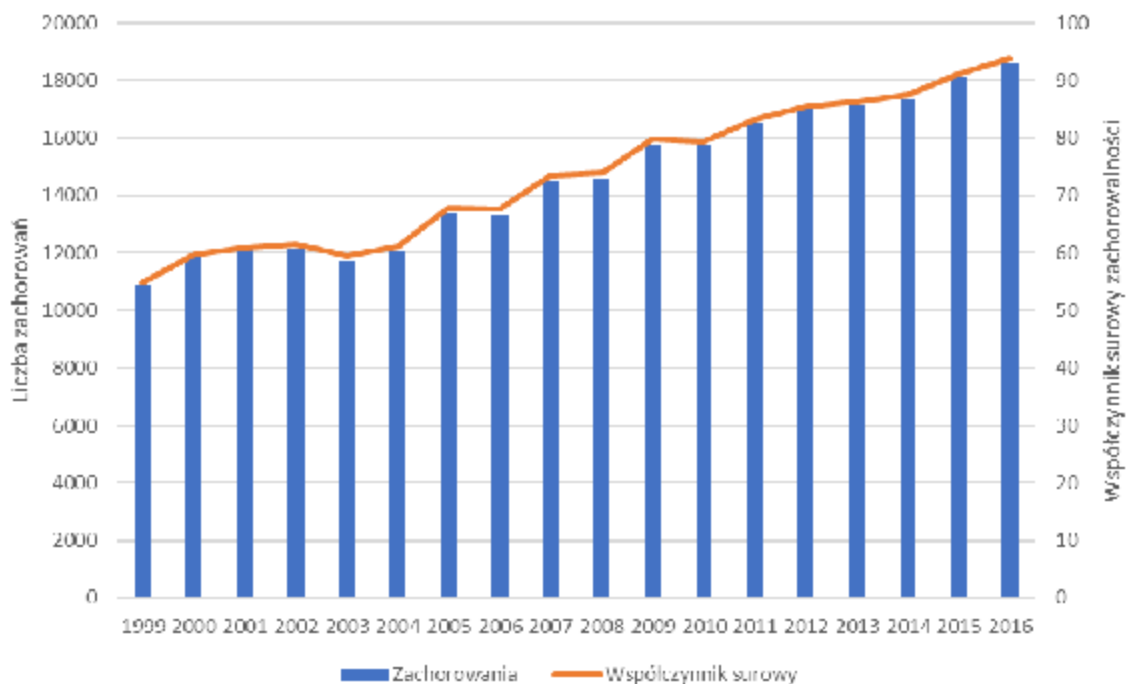
Rys. 11. Struktura rejestrowana zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w 2016 roku w Polsce.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

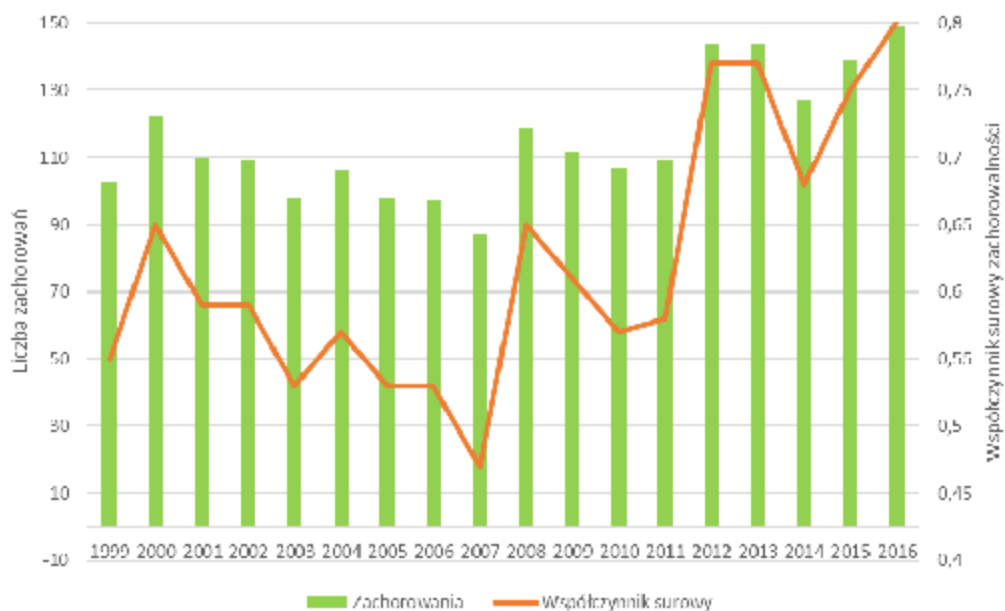
Analiza bezwzględnej liczby zachorowań oraz surowego współczynnika zachorowalności na raka piersi w Polsce w latach 1999-2016 wskazuje na trend rosnący u kobiet (por. Rys. 12.) oraz na brak wyraźnego trendu u mężczyzn (por. Rys. 13). W 2016 roku w populacji kobiet i mężczyzn odnotowano odpowiednio ponad 1,7 i 1,4 razy więcej nowo rozpoznanych przypadków raka piersi niż w 1999 roku [KRN ONLINE].

Rys. 12. Liczba zachorowań oraz współczynnik surowy zachorowalności na raka piersi wśród kobiet w Polsce w latach 1999-2016.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

Rys. 13. Liczba zachorowań oraz współczynnik surowy zachorowalności na raka piersi wśród mężczyzn w Polsce w latach 1999-2015.

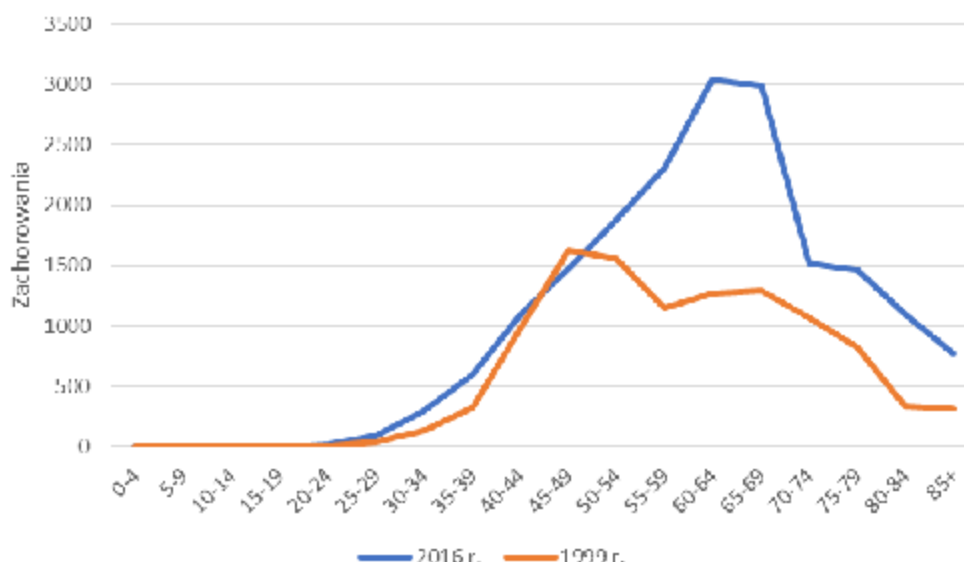


Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

Dane dotyczące zachorowalności na raka piersi w 2016 roku w Polsce wskazują, że nowotwór ten jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych wśród kobiet w

wieku od 45 do 79 lat. Zachorowalność na raka piersi wzrasta liniowo z wiekiem między 25. a 64. rokiem życia, przy czym szczyt zachorowań przypada na wiek 60-64 lata. Od 65. roku życia częstość zachorowań zmniejsza się. Porównanie danych z 2016 roku z danymi z 1999 roku wskazuje, że obecnie problem ten dotyczy kobiet starszych niż dwie dekady temu. W obu przypadkach zaobserwować można natomiast trend rosnący wśród kobiet w wieku przedmenopauzalnym, tj. 20-49 lat (por. Rys. 14) [KRN ONLINE].

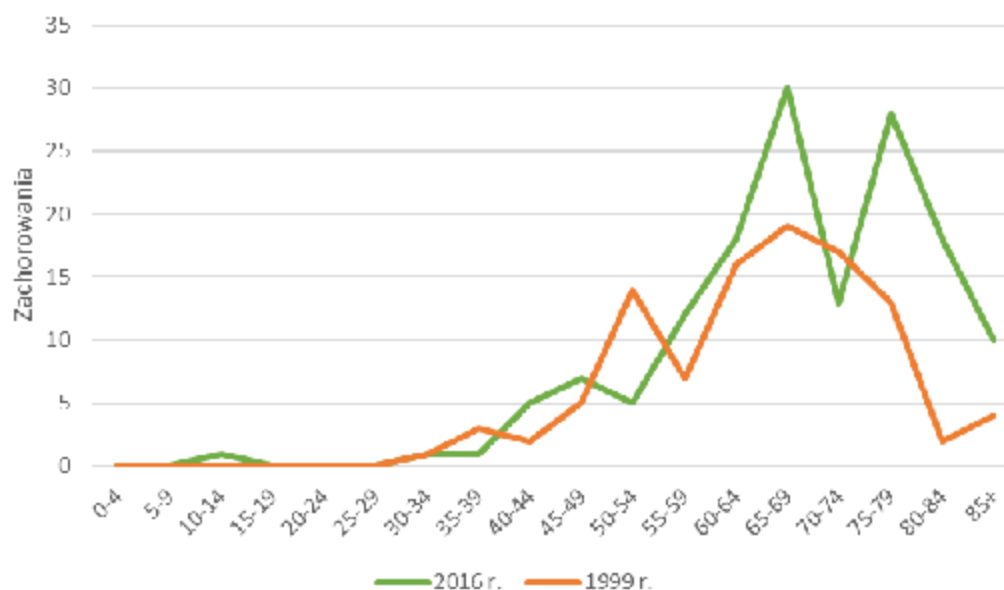
Rys. 14. Zachorowalność na raka piersi u kobiet w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2016 roku.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

Analiza danych w populacji mężczyzn wskazuje, że nowotwór ten stanowi poważny problem zdrowotny u mężczyzn w wieku od 55 do 74 lat. Między 45. a 69. rokiem życia następuje wzrost liczby zachorowań, szczyt przypada na wiek 65-69 lat, a następnie liczba zachorowań spada. Porównanie danych z 2016 roku z danymi z 1999 roku wskazuje na wzrost zachorowań wśród osób starszych (por. Rys. 15) [KRN ONLINE].

Rys. 15. Zachorowalność na raka piersi u mężczyzn w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2016 roku.

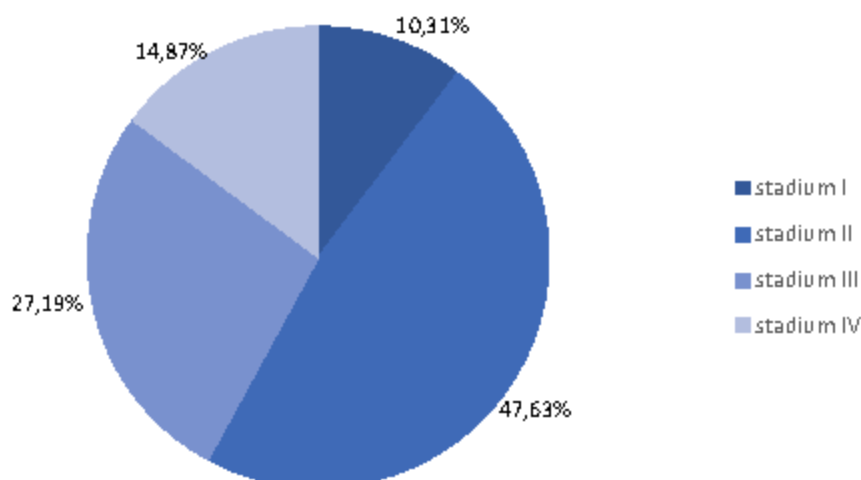


Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

Zgodnie z danymi WHO chorobowość jednoroczna, 3- i 5-letnia na nowotwór piersi w Polsce w 2012 roku wyniosła odpowiednio 15,8 tys., 43,8 tys. i 67,9 tys. [PTO 2014]. W 2015 roku Ministerstwo Zdrowia szacowało, że w 2016 roku liczba nowo odnotowanych zachorowań na nowotwór złośliwy piersi w Polsce wyniesie ponad 20,3 tys., a w 2029 roku będzie to już ponad 22,9 tys. nowych zachorowań. Prognozy wskazują również na wzrost chorobowości onkologicznej w latach 2016-2029. W szczególności 5-letnia chorobowość na nowotwór złośliwy piersi w 2016 i 2029 roku wyniesie odpowiednio 82 551 i 90 968 [MPZ onkologia 2015].

Struktura zachorowań w podziale na stadium rozwoju nowotworu piersi w 2012 roku w Polsce wyniosła kolejno ok. 10,31% dla stadium I, 47,63% dla stadium II, 27,19% dla stadium III oraz 14,87% dla stadium IV (por. Rys. 16) [MPZ onkologia 2015].

Rys. 16. Struktura zachorowań na nowotwór piersi w zależności od stadium rozwoju w 2012 roku w Polsce.



Źródło: opracowano na podstawie [MPZ onkologia 2015]

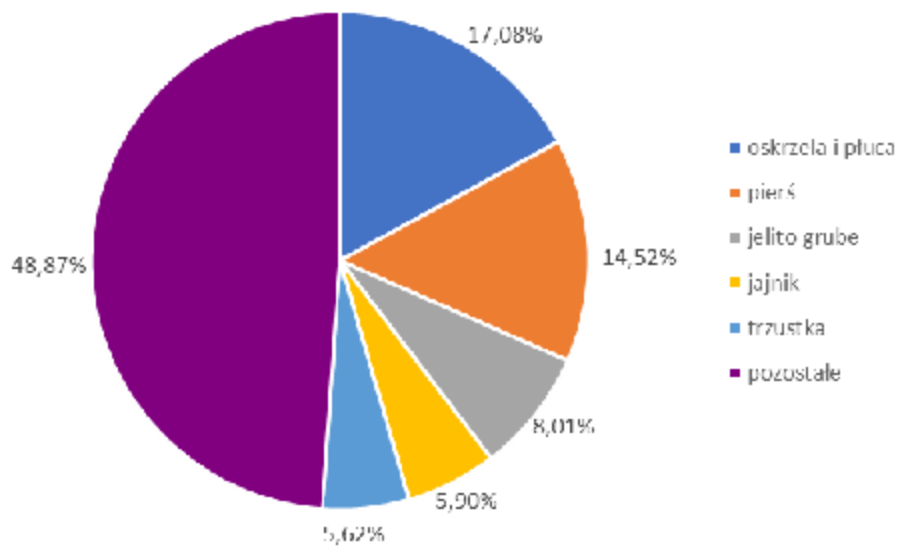
2.7.2 Śmiertelność

Rak piersi zajmuje piąte miejsce na świecie pod względem zgonu z powodu nowotworów (522 tys. przypadków). W regionach słabiej rozwiniętych stanowi najczęstszą przyczynę zgonu z powodu raka (324 tys. przypadków, ok.14,3% ogółu), zaś w regionach lepiej rozwiniętych zgon z powodu raka piersi zajmuje drugie miejsce (po raku płuc) wśród zgonów z powodu nowotworu (198 tys. przypadków, 15,4%). Śmiertelność zmienia się w zależności od rejonu świata - od 6/100 tys. w Azji Wschodniej do 20/100 tys. w Afryce Zachodniej [GLOBOCAN ONLINE].

Choroby nowotworowe stanowiły drugą co do częstości przyczynę zgonów mieszkańców Polski w latach 2011-2013 i odpowiadały za niemal co czwarty zgon (24,5%). Spośród wszystkich zgonów spowodowanych nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce, rak piersi był odpowiedzialny za 13,5% zgonów [MPZ onkologia 2015].

Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że nowotwór złośliwy sutka jest trzecią (zaraz po nowotworze oskrzela i płuca oraz nowotworze jelita grubego) przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce - w 2015 roku dotyczył 6,35% chorych. W populacji kobiet stanowił już drugą najczęściej występującą przyczynę - por. Rys. 17. Ogółem w 2015 roku odnotowano 6319 i 67 zgonów z powodu raka piersi, odpowiednio u kobiet i mężczyzn [KRN ONLINE].

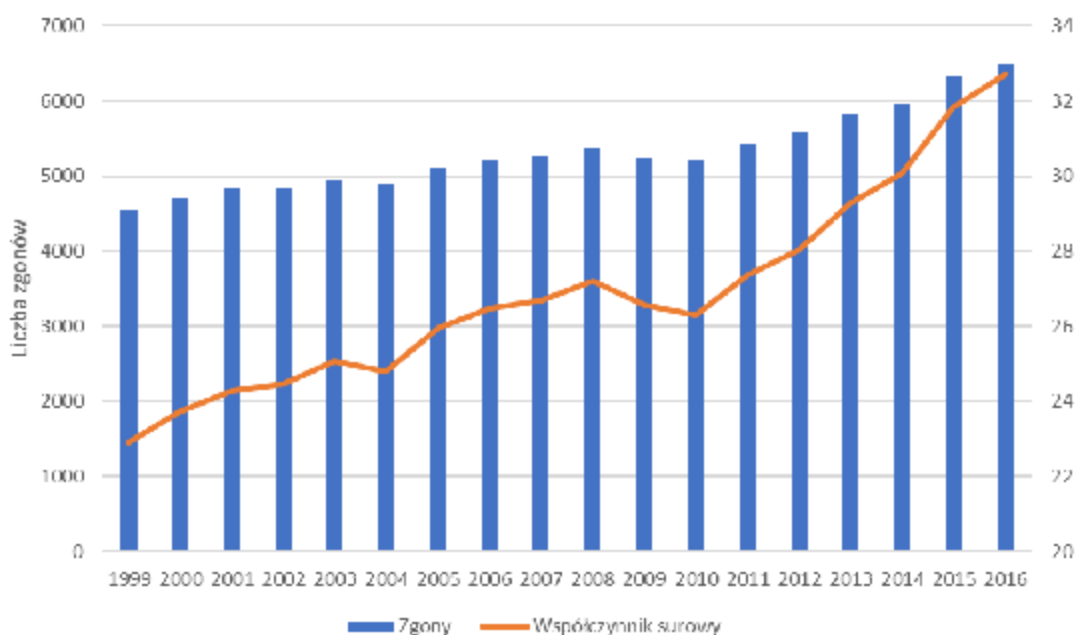
Rys. 17. Struktura rejestrowana zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet w 2016 roku w Polsce.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE].

Analiza bezwzględnej liczby zgonów oraz surowego współczynnika umieralności z powodu raka piersi w Polsce w latach 1999-2016 wskazuje (podobnie jak w przypadku zapadalności) na trend rosnący u kobiet (por. Rys. 18) oraz na brak wyraźnego trendu u mężczyzn (por. Rys. 19). W 2016 roku w populacji kobiet i mężczyzn odnotowano odpowiednio ponad 1,4 i 1,8 razy więcej zgonów z powodu raka piersi niż w 1999 roku [KRN ONLINE].

Rys. 18. Liczba zgonów oraz współczynnik surowy umieralności z powodu raka piersi wśród kobiet w Polsce w latach 1999-2016.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

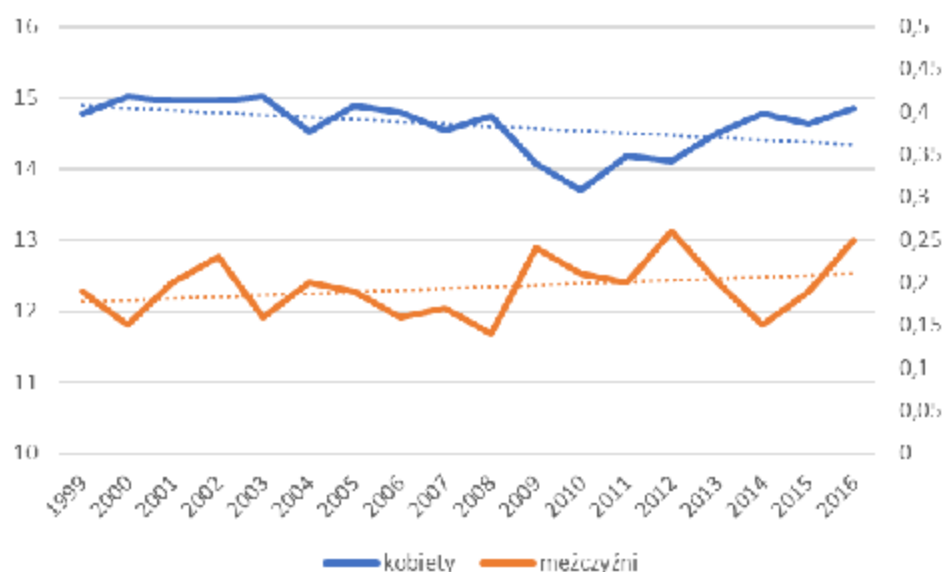
Rys. 19. Liczba zgonów oraz współczynnik surowy umieralności z powodu raka piersi wśród mężczyzn w Polsce w latach 1999-2016.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

Analiza danych dotyczących umieralności z powodu raka piersi w latach 1999-2016 w Polsce wskazuje na trend malejący w populacji kobiet oraz na trend rosnący w populacji mężczyzn (por. Rys. 20) [KRN ONLINE].

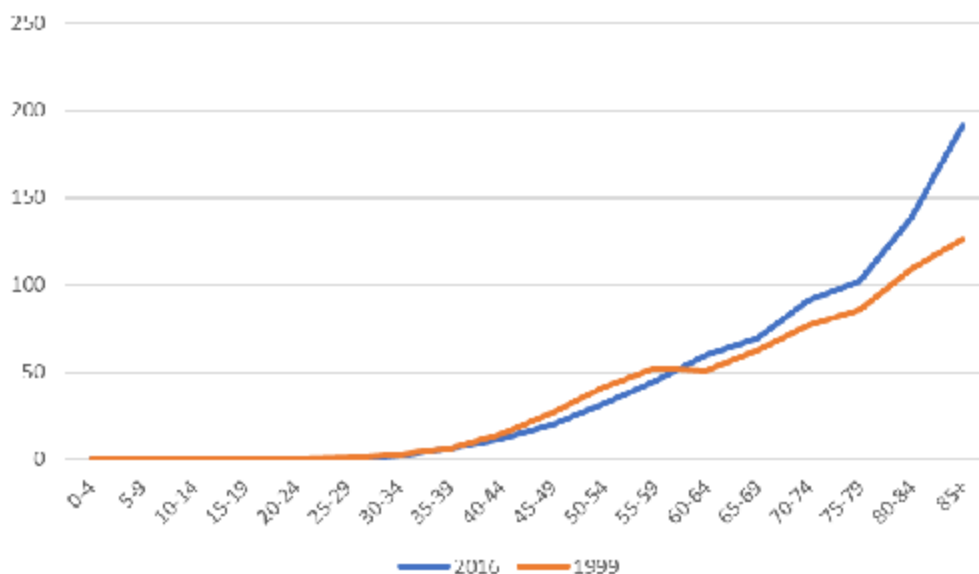
Rys. 20. Standaryzowany wskaźnik umieralności z powodu raka piersi wśród kobiet i mężczyzn w latach 1999-2016 w Polsce.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

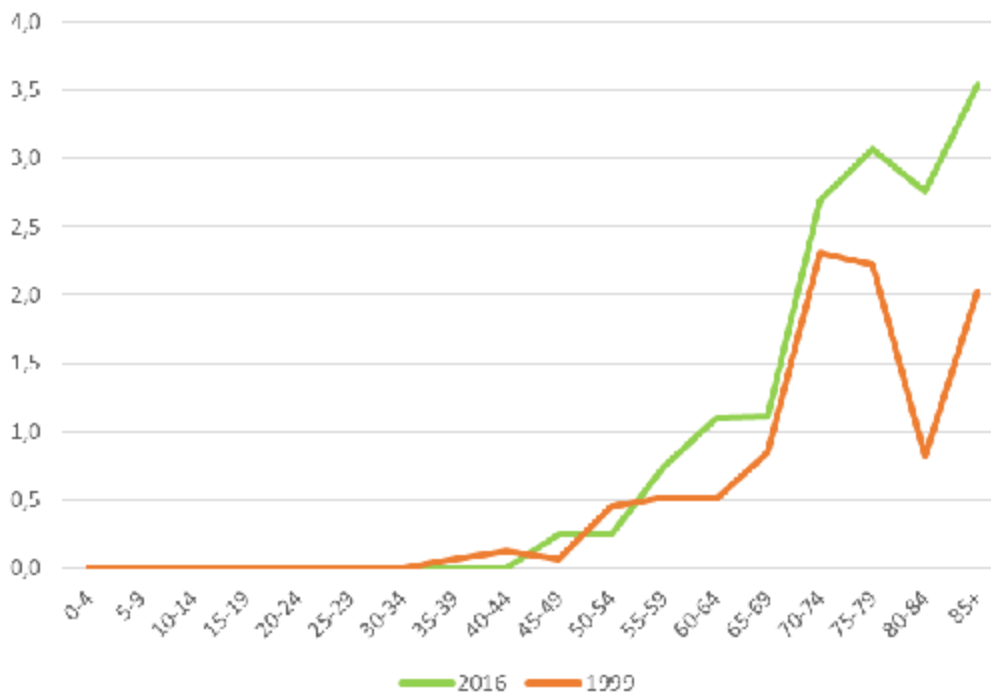
Zgodnie z danymi KRN, umieralność z powodu raka piersi wśród kobiet w 2016 roku w Polsce wzrastała wraz z wiekiem (por. Rys. 21). Zależność ta nie uległa znaczącym zmianom względem 1999 roku - jedynie wśród najstarszych pacjentów, tj. w wieku 85+ nastąpił znaczny wzrost zgonów. W przypadku mężczyzn dostępne dane wskazują na trend rosnący, a najwyższą umieralność z powodu raka piersi w 2016 roku zaobserwowano wśród chorych powyżej 84. roku życia (por. Rys. 22) [KRN ONLINE].

Rys. 21. Umieralność z powodu raka piersi wśród kobiet w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2016 roku (na podst. wartości surowego wskaźnika zgonów).



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

Rys. 22. Umieralność z powodu raka piersi wśród mężczyzn w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2016 roku (na podst. wartości surowego wskaźnika zgonów).

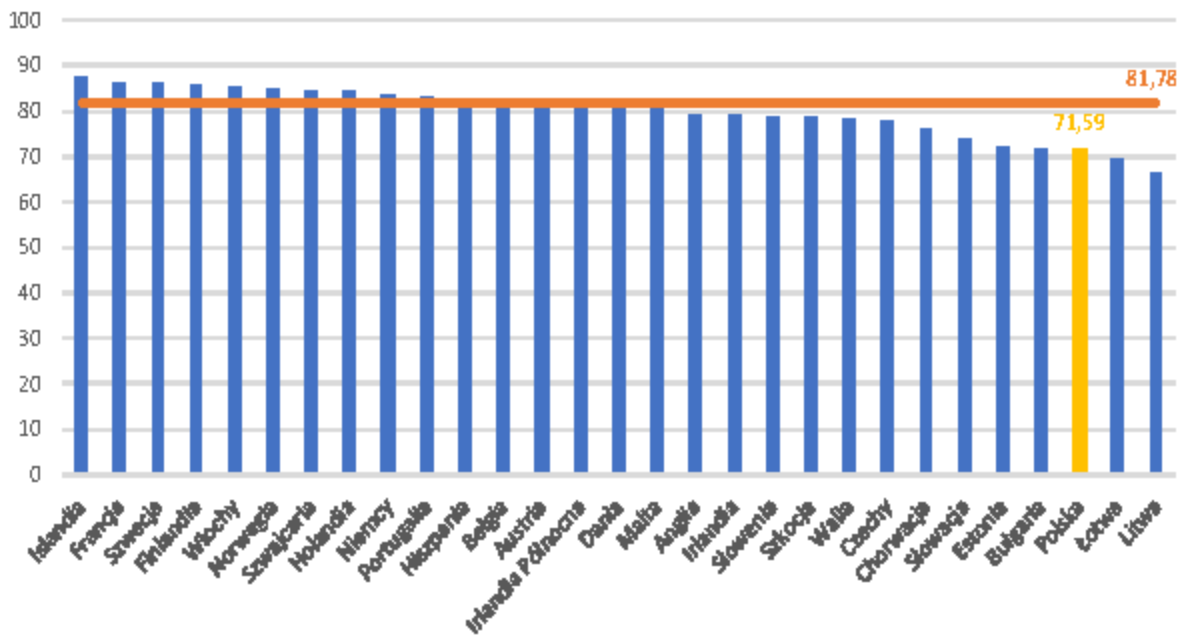


Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

2.7.3 Przeżywalność

Wskaźnik 5-letniego przeżycia względnego w Polsce u osób w wieku od 15 do 99 lat, u których zdiagnozowano raka piersi w latach 2000-2002 wyniósł 75,0%, 95% CI=(74,4%-75,4%). Ogółem odnotowano w tym okresie 36 109 przypadków nowotworu piersi [Wojciechowska 2010]. Współczynnik rocznych i 5-letnich przeżyć pacjentek z rozpoznaniem nowotworem piersi (zdiagnozowanych w latach 2003-2005) w Polsce wyniósł odpowiednio 93,2% i 77,2% [PTO 2014]. Według danych z bazy EURO CARE Polska znajduje się na trzecim miejscu od końca (tuż przed Łotwą i Litwą) pod względem przeżyć 5-letnich kobiet, u których w latach 2000-2007 zdiagnozowano raka piersi. Oszacowana wartość jest niższa niż średnia europejska (81,78%) i wynosi 71,5% (por. Rys. 23).

Rys. 23. Względne przeżycia 5-letnie kobiet chorych na raka piersi w poszczególnych krajach europejskich (%).



Źródło: opracowano na podstawie [EUROCARE ONLINE]

2.8 Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Istotnym elementem oceny obciążenia społeczno-ekonomicznego związanego z leczeniem raka piersi w Polsce jest identyfikacja kosztów ponoszonych na leczenie i opiekę nad chorym oraz próba określenia ich wielkości.

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), w 2016 roku odnotowano łącznie 24 927 hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego sutka (ICD-10: C50). Całkowity koszt tych hospitalizacji za rok 2016 wyniósł 109,9 mln PLN - por. Tab. 16. [NFZ 2016].

Tab. 16. Koszty hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C50 wg NFZ w 2016 roku.

JGP	Liczba hospitalizacji*	Średni koszt hospitalizacji (PLN)	Łączny koszt hospitalizacji (PLN)
J01 - Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją	864	8848,03	7 644 697,92
J02 - Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi	14 578	5375,75	78 367 683,50
J03 - Duże zabiegi w obrębie piersi	1868	3348,48	6 254 960,64
J04 - Zabiegi rekonstrukcyjne piersi	1502	4847,58	7 281 065,16
J05 - Średnia chirurgia piersi	214	1178,82	252 267,48
J06 - Mała chirurgia piersi	219	563,12	123 323,28
J08 - Choroby piersi złośliwe	5682	1753,25	9 961 966,50
		Całkowity koszt	109 885 964,48

* liczba hospitalizacji z rozpoznaniem C50.X

Źródło: opracowano na podstawie [NFZ 2016]

Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) absencja chorobowa w 2017 roku z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS (jednostki chorobowe rozpoznawane zgodnie z klasyfikacją ICD-10) wyniosła łącznie 245 568 567 dni, a liczba wydanych zaświadczeń lekarskich 19 792 448. Z tytułu chorób nowotworowych (ICD-10: C00-D48) odnotowano ogółem 8 629 054 dni absencji chorobowej i 422 820 zaświadczeń lekarskich, w tym odpowiednio 13,09% dni absencji chorobowej i 11,45% zaświadczeń lekarskich dotyczyło osób z rozpoznaniem nowotworu złośliwego piersi [ZUS ONLINE].

W analizowanym okresie wydano ogółem 1492 orzeczenia pierwszorzadowe i 3002 orzeczenia ponowne (bez orzeczeń w sprawie renty socjalnej i orzeczeń o rentę rodzinną) ustalające stopień niezdolności do pracy u osób z rozpoznaniem ICD-10: C50 - por. Tab. 17. Liczba orzeczeń pierwszorzadowych i ponownych, ustalających uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego z powodu nowotworu złośliwego sutka, wyniosła w 2017 roku odpowiednio 2999 i 1146 - por. Tab. 18. W 2017 roku wydano łącznie 89 orzeczeń pierwszorzadowych ustalających stopień niezdolności do pracy z jednoczesną potrzebą rehabilitacji leczniczej, w tym 17 u osób z całkowitą niezdolnością do pracy i 72 u osób z częściową niezdolnością do pracy. Dane ZUS dot. orzeczeń pierwszorzadowych ustalających uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego z jednoczesną potrzebą rehabilitacji

leczniczej wskazują, że większość orzeczeń wydawana jest na okres 4-5 miesięcy - por. Tab. 19. W analizowanym okresie ZUS wydał 15 orzeczeń pierwszorazowych i ponownie ustalających całkowitą niezdolność do pracy osobom ubiegającym się o rentę socjalną [ZUS ONLINE].

Należy zauważyć, że powyższe dane ZUS odnoszą się wyłącznie do osób ubezpieczonych (pracowników, osób prowadzących działalność gospodarczą, emerytów pozostających w zatrudnieniu) i nie uwzględniają rolników indywidualnych i ich rodzin, a także osób pracujących w tzw. służbach mundurowych. A zatem przedstawione liczby są niższe niż rzeczywiste [Smaga 2014].

Tab. 17. Orzeczenia pierwszorazowe* i ponowne* lekarzy orzeczników ZUS wydane w 2017 r. ustalające stopień niezdolności do pracy u chorych na nowotwór złośliwy piersi.

	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nie ustalona płeć
Orzeczenia pierwszorazowe				
ogółem	1492	8	1463	21
niezdolność do samodzielnej egzystencji	256	1	248	7
całkowita niezdolność do pracy	747	5	728	14
częściowa niezdolność do pracy	489	2	487	0
Orzeczenia ponowne				
ogółem	3002	19	2973	10
niezdolność do samodzielnej egzystencji	536	3	525	8
całkowita niezdolność do pracy	803	10	791	2
częściowa niezdolność do pracy	1663	6	1657	0

* bez orzeczeń w sprawie renty socjalnej i orzeczeń o rentę rodzinną

Źródło: opracowano na podstawie [ZUS ONLINE]

Tab. 18. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne lekarzy orzeczników ZUS wydane w 2017 r. ustalające uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego u chorych na nowotwór złośliwy piersi.

Orzeczenie	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nie ustalona płeć
pierwszorazowe	2999	12	2987	0
ponowne	1146	3	1142	1

Źródło: opracowano na podstawie [ZUS ONLINE]

Tab. 19. Orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników ZUS wydane w 2017 r. ustalające uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego z jednoczesną potrzebą rehabilitacji leczniczej u chorych na nowotwór złośliwy piersi.

	Orzeczenia wydane na czas określony				
	Ogółem	do 3 mies.	4-6 mies.	7-9 mies.	10-12 mies.
kobiety	136	4	102	18	12
mężczyźni	2	0	2	0	0
ogółem	138	4	104	18	12

Źródło: opracowano na podstawie [ZUS ONLINE]

Zidentyfikowano raport, w którym oszacowano koszty społeczne ponoszone w latach 2010-2014 w Polsce na leczenie chorych z rakiem piersi, rakiem szyjki macicy i rakiem jajnika. W przypadku kosztów bezpośrednich autorzy opracowania ograniczyli się do analizy danych NFZ - ze względu na brak odpowiednich danych nie uwzględniono kosztów ponoszonych przez chorego, które zgodnie z wynikami innych badań stanowią istotne obciążenie dla budżetu gospodarstwa domowego. W ramach kosztów pośrednich uwzględniono przedwczesne zgony chorych, czasową i bezterminową niezdolność do pracy osób chorych oraz absenteizm i prezenteizm, zarówno chorych, jak i ich opiekunów. W obliczeniach pominięto koszty niemierzalne, związane z bólem i cierpieniem osób chorych i ich bliskich. Oszacowane koszty bezpośrednie i pośrednie (straty produkcji) związane z leczeniem raka piersi w Polsce w analizowanym okresie przedstawiono w Tab. 20., a konsekwencje dla sektora finansów publicznych przedstawiono w Tab. 21. [Nojszewska 2016].

Tab. 20. Koszty bezpośrednie i pośrednie (straty produkcji) związane z leczeniem raka piersi w Polsce w latach 2010-2014.

Kategoria kosztów	Rok analizy				
	2010	2011	2012	2013	2014
Koszty bezpośrednie (tys. PLN)					
Całkowite wydatki NFZ na leczenie C50	521,3	478,7	489,1	518,5	543,8
Udział w całkowitych wydatkach NFZ*	1,33%	1,17%	1,12%	1,15%	1,18%
Koszty pośrednie (mln PLN)					
Absenteizm chorych	359,8	408,9	461,8	486,2	527,0
Prezenteizm chorych	206,8	227,5	220,5	213,3	221,3
Absenteizm opiekunów	1,4	1,9	1,7	1,8	2,0
Prezenteizm opiekunów	479,8	515,7	538,4	544,2	552,1
Strata związana z przedwczesnym zgonem	624,2	672,2	648,3	724,1	794,4
Strata spowodowana trwałą niezdolnością do pracy	823,7	782,7	908,5	993,3	972,4
Łączne koszty pośrednie	2495,7	2608,9	2779,2	2962,9	3069,2

* udział względem całkowitych wydatków ponoszonych na leczenie w NFZ (koszty świadczeń), bez leków i POZ

Źródło: opracowano na podstawie [Nojszewska 2016]

Tab. 21. Konsekwencje dla sektora finansów publicznych związane z leczeniem raka piersi w Polsce w latach 2010-2014.

Kategoria kosztów	Rok analizy				
	2010	2011	2012	2013	2014
Wydatki ZUS na świadczenia z ubezpieczeń społecznych związane z rakiem piersi (tys. PLN)					
Renty z tytułu niezdolności do pracy	147,1	145,7	141,7	155,0	126,0
Absencja chorobowa	42,8	47,1	51,6	56,7	59,8
Świadczenia rehabilitacyjne	16,6	24,5	36,7	39,8	44,6
Rehabilitacja lecznicza	1,0	1,4	1,8	2,6	3,2
Renty socjalne	0,2	0,2	0,3	0,4	0,8
Łączne wydatki związane z leczeniem raka piersi	207,6	218,8	232,0	254,4	234,3
Udział w całkowitych wydatkach na nowotwory	14,76%	14,89%	15,18%	15,20%	15,16%
Utracone dochody na skutek niewytworzonej produkcji (tys. PLN)					
Utracone wpływy z PIT	110,1	112,8	121,3	131,7	138,1
Utracone wpływy z CIT	51,7	51,5	53,4	53,9	53,7
Utracone wpływy z akcyzy	95,8	98,0	102,6	108,2	111,2
Utracone wpływy z VAT	187,0	196,0	203,1	211,8	216,0
Utracone wpływy z tytułu składek na ubezpieczenia społeczne	298,7	319,4	354,3	389,3	406,6
Utracone wpływy z tytułu składek na ubezpieczenia zdrowotne	95,5	97,7	103,5	110,6	115,0
Łącznie utracone dochody publiczne	743,4	777,6	834,7	894,9	925,6

Źródło: opracowano na podstawie [Nojszewska 2016]

2.9 Jakość życia chorych na raka piersi

Zaawansowany rak piersi jest chorobą nieuleczalną i przewlekłą. Celem leczenia przerzutowego raka piersi jest wydłużenia przeżycia i opóźnienie progresji choroby, kontrola nad objawami i utrzymanie lub poprawa jakości życia pacjentów. Diagnoza raka piersi znacznie obniża jakość życia pacjentek. Wiele kobiet zaawansowany stopień nowotworu kojarzy głównie z dużym ryzykiem śmierci, co znacznie obniża samopoczucie pacjentek, którym postawiono taką diagnozę. Smutek, przygnębienie czy stany lękowe mogą prowadzić do depresji (dotyczy około 30% pacjentów z zaawansowanym nowotworem piersi) i opóźnienia rozpoczęcia terapii. Zdrowie psychiczne jest ważnym elementem wpływającym na jakość życia [Jagiełło-Gruszfeld 2017].

Ból w chorobie nowotworowej jest trudnym do oceny i leczenia czynnikiem wpływającym na jakość życia. Najczęstszą przyczyną bólu u pacjentów z nowotworem jest nacisk wywołany przez rosnący guz na kości lub nerwy lub wynikający z powodu stosowanego leczenia. Problemem w leczeniu bólu jest nieadekwatny sposób jego pomiaru i oceny. Optymalny sposób jego oceny powinien obejmować ewaluację intensywności, charakterystykę, wpływ na codzienne funkcjonowanie i styl życia [Perroud 2016].

Jednym z największych wyzwań dla onkologów jest zastosowanie leczenia, które będzie jednocześnie efektywne, mało inwazyjne i obarczone niską cytotoksycznością. Przeciwnowotworowy efekt standardowych schematów chemioterapii zależy głównie od dawki, natomiast duża częstość występowania i stopień cytotoksyczności w standardowej chemioterapii wpływa na obniżenie jakości życia pacjentów. Obecnie w wyborze odpowiedniej terapii leczenia w chorobach przewlekłych coraz większego znaczenia nabiera adaptacja do codziennego życia z chronicznym bólem i akceptowalnym poziomem jakości życia [Perroud 2016].

W trakcie chemioterapii obniżenie jakości życia związane jest ze skutkami ubocznymi terapii - prawie połowa pacjentów zmaga się z nudnościami, wymiotami, bólem brzucha i ogólnym osłabieniem. Negatywne skutki mogą występować nawet rok po zakończeniu terapii w postaci bólów ramienia, obrzęków, pogorszenia jakości życia seksualnego, a także strachu przed nawrotem choroby [Puchalska 2011].

2.10 Populacja docelowa

2.10.1 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla preparatu Verzenios®, abemacyklib wskazany jest w leczeniu kobiet z HR-dodatnim HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestranem w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną. W przypadku kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon lutenizujący (LHRH) [CHPL Verzenios].

Proponowany Program Lekowy dla wnioskowanej interwencji: „Leczenie raka piersi abemacyklibem (preparatem Verzenios) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (anastrozolem lub letrozolem)” (por. rozdz. 7.) obejmuje pacjentki u których rozpoznano histologicznie raka piersi wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji HER2, miejscowo zaawansowanego lub lokalnie nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego², bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi.

Populacja w proponowanym Programie Lekowym stanowi populację wnioskowaną i jest zgodna z tą przedstawioną w ChPL dla preparatu Verzenios®. ChPL dopuszcza również skojarzenie z fulwestranem oraz leczenie pacjentów po uprzedniej hormonoterapii, co jest przedmiotem drugiego wniosku dla abemacyklibu (leczenie przerzutowego raka piersi preparatem Verzenios w skojarzeniu z fulwestranem).

2.10.2 Liczebność populacji docelowej

W Tab. 22. przedstawiono dane NFZ odnośnie do liczby dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10 C50 (nowotwór złośliwy sutka) w latach 2008-2017 w Polsce. Dane te wskazują na ciągły wzrost liczby chorych z rozważanym rozpoznaniem.

Tab. 22. Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C50 wg danych NFZ w latach 2008-2017.

Rok	Liczba pacjentów
2008	132 732
2009	140 953
2010	146 170

²W przypadku kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym wymagane jest skojarzenie hormonoterapii z farmakologiczną ablacją jajników z zastosowaniem agonisty hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (aLHRH).

Rok	Liczba pacjentów
2011	154 527
2012	161 756
2013	169 795
2014	178 401
2015	187 570
2016	194 678
2017*	171 891

* przedstawione dane za rok 2017 obejmowały okres od stycznia do lipca 2017 r.

Źródło: opracowano na podstawie [AWA palbocyklib]

Według danych z KRN roczna liczba nowych zachorowań na raka piersi (ICD 10: C50) wśród kobiet w 2016 r. wyniosła 18 615 [KRN ONLINE].

Strukturę raka piersi w zależności od stopnia zaawansowania choroby, oszacowaną w opracowaniu Więckowska 2015 dla lat 2010-2012 na podstawie danych KRN, NFZ i analizy własnej autorów opracowania, przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C50 wg danych NFZ w latach 2008-2017.

Stadium zaawansowania	Odsetek pacjentów		
	2010 r.	2011 r.	2012 r.
I	11%	11%	12%
II	44%	45%	44%
III	29%	29%	29%
IV	16%	15%	14%

Źródło: opracowano na podstawie [Więckowska 2015]

Tab. 24. Odsetki oraz liczba pacjentek w zależności od stadium raka piersi w Polsce wg [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: opracowano na podstawie []

Dane na temat rozpowszechnienia raka piersi ze względu na ocenę z badania immunohistochemicznego odnalezione w literaturze przedstawiono w Tab. 25. Zgodnie z odnalezionymi danymi rozpowszechnienie hormonowrażliwego raka piersi w literaturze wynosi około 60%-84% [Piasecka 2015, Cho 2016, Baum 2002]. W publikacji Pinhel 2012 podano, że amplifikacja lub nadekspresja receptora HER2 występuje w około 15% przypadków raka piersi, w związku z tym uwzględniono, że odsetek chorych z HER2-ujemnym rakiem wynosi 85% [Pinhel 2012].

uśredniając odsetek ten wynosi około 65% (por. Tab. 25.).

Tab. 25. Rozpowszechnienie raka piersi ze względu na typ immunohistochemiczny.

Rodzaj nowotworu	Rozpowszechnienie	Źródło
HR-dodatni	60%*	Piasecka 2015
	70%	Cho 2016
	84%	Baum 2002
HER2-ujemny	79%	Jaskulski 2017
	85%	Pinhel 2012
HR-dodatni, HER2-ujemny		
	62%	Dai 2015
	69%	Pieńkowski 2017
	70%	AWA palbocyklib
	70%	Jagietto-Gruszfeld 2017
	71%	ACS 2017
Średnia liczba pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi		65%

*Wartość w zakresie 50-70%.

HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); HR - receptor hormonalny (ang. *hormone receptor*)

Uwzględniając uśredniony odsetek pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi oszacowano liczbę pacjentek z tym nowotworem w zależności od stadium zaawansowania choroby (por. Tab. 26.) []

Tab. 26. Liczba pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi w zależności od stopnia zaawansowania choroby.

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

Źródło: opracowano na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

Tab. 27. [REDACTED]

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

Źródło: opracowano na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] co przedstawiono w Tab. 28.
[REDACTED].

Tab. 28. [REDACTED]

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

Źródło: opracowano na podstawie [REDACTED]

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

[REDACTED] W związku z powyższym leczeniem we wnioskowanym Programie Lekowym mogłyby zostać objęte pacjentki:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 29. [REDACTED]

	Stadium zaawansowania	Liczba pacjentów
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 30. [REDACTED]

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

[REDACTED]

Źródło: opracowano na podstawie [REDACTED]

3 Interwencja - Verzenios® (abemacyklib)

3.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące abemacyklibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Verzenios® oraz danych otrzymanych od Wnioskodawcy [CHPL Verzenios].

Tab. 31. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa międzynarodowa (INN)	abemaciclib
Opatentowane nazwy handlowe	Verzenios®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych (kod ATC: L01XE50)
Postać	Tabletki powlekane: <ul style="list-style-type: none">• 50 mg (kod EAN: 5014602500979):<ul style="list-style-type: none">◦ 70 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/18/1307/017;• 100 mg (kod EAN: 5014602500986):<ul style="list-style-type: none">◦ 70 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/18/1307/019;• 150 mg: (kod EAN: 5014602500993):<ul style="list-style-type: none">◦ 70 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/18/1307/021;
Substancja czynna	abemaciclibum
Data dopuszczenia do obrotu	27.09.2018
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holandia

ATC – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna; INN – międzynarodowa nazwa niezarejestrowana (ang. *international nonproprietary name*)

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios] oraz danych otrzymanych od Wnioskodawcy

3.2 Mechanizm działania

Abemacyklib jest silnym i wybiórczym inhibitorem zależnych od cyklin kinaz typu 4. i 6. (CDK4 i CDK6), a w analizach enzymatycznych najsilniej hamuje cyklinę D1/CDK4. Abemacyklib uniemożliwia fosforylację białka RB, blokując w cyklu komórkowym przejście od fazy G1 do fazy S podziałów komórkowych, co prowadzi do zahamowania rozrostu guza. W liniach komórkowych raka piersi z dodatnią ekspresją receptora estrogenowego długotrwałe zahamowanie przez abemacyklib miejsca docelowego uniemożliwiało ponowną aktywację procesu fosforylacji RB, powodując starzenie się i apoptozę komórek. W warunkach *in vitro* linie komórek nowotworowych niewykazujących ekspresji RB i pozbawionych RB są na ogół mniej wrażliwe na abemacyklib. W modelach ksenograftu raka piersi abemacyklib podawany bez przerwy raz na dobę w stężeniach znaczących klinicznie sam lub łącznie z lekami przeciwestrogenowymi powodował zmniejszenie rozmiarów zmiany nowotworowej [CHPL Verzenios].

3.3 Zarejestrowane wskazania

Verzenios® jest wskazany w leczeniu kobiet chorych na raka piersi wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji HER2, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną [CHPL Verzenios].

U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) [CHPL Verzenios].

3.4 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

3.4.1 Verzenios® stosowany w skojarzeniu z terapią hormonalną

Leczenie produktem Verzenios® musi być zapoczątkowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [CHPL Verzenios].

Zalecana dawka abemacyklibu to 150 mg dwa razy na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z terapią hormonalną. Informacje dotyczące zalecanego dawkowania leku stosowanego w skojarzeniu w ramach terapii hormonalnej, podano w CHPL tego leku [CHPL Verzenios].

Produkt leczniczy Verzenios powinien być przyjmowany nieprzerwanie, dopóki leczenie przynosi pacjentce korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności [CHPL Verzenios].

Należy pouczyć pacjentkę aby w przypadku wystąpienia wymiotów lub pominięcia dawki produktu Verzenios, następną dawkę przyjęła w wyznaczonym czasie; nie należy przyjmować dodatkowej dawki [CHPL Verzenios].

3.4.2 Modyfikacja dawki

W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych może być wymagane przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki produktu, zgodnie z zaleceniami podanymi w tabelach poniżej [CHPL Verzenios].

Tab. 32. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w przypadku działań niepożądanych.

	Dawka produktu Verzenios® terapia skojarzona
Zalecana dawka	150 mg dwa razy na dobę
Pierwsza modyfikacja dawki	100 mg dwa razy na dobę
Druga modyfikacja dawki	50 mg dwa razy na dobę

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Verzenios® należy wykonać morfologię krwi z rozmazem, po czym kontrolować ją co dwa tygodnie przez pierwsze dwa miesiące, co miesiąc przez następne dwa miesiące oraz w przypadku wskazań klinicznych. Zalecane jest, aby przed rozpoczęciem leczenia bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. *absolute neutrophil counts*, ANC) wynosiła $\geq 1500/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, a stężenie hemoglobiny $\geq 8\ \text{g/dl}$ [CHPL Verzenios].

Tab. 33. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku objawów toksyczności hematologicznej.

Objawy toksyczności ^{*#}	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1. lub 2.	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Stopnia 3.	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 2. lub mniejszego. Zmniejszenie dawki nie jest konieczne.
Stopnia 3. nawracające; lub stopnia 4.	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 2 lub mniejszego. Wznović podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Pacjentka wymaga podania czynników wzrostu komórek krwi	Wstrzymać dawkowanie abemacyklibu na co najmniej 48 godzin po podaniu ostatniej dawki czynników wzrostu komórek krwi i do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 2. lub mniejszego. Wznović podawanie od mniejszej dawki, chyba że dawka już została zmniejszona z powodu objawów toksyczności, które spowodowały konieczność zastosowania czynnika wzrostu.

*Klasyfikacja wg Ogólnie Przyjętych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

#ANC: Stopnia 1: ANC < DGN - $1500/\text{mm}^3$; Stopnia 2: ANC 1000 - $<1500/\text{mm}^3$; Stopnia 3: ANC 500 - $<1000/\text{mm}^3$; Stopnia 4: ANC $<500/\text{mm}^3$.

ANC – bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. *absolute neutrophil counts*);
DGN – dolna granicy normy.

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

Po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki należy rozpocząć stosowanie leków przeciwbiegunkowych, takich jak loperamid [CHPL Verzenios].

Tab. 34. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku biegunki.

Objawy toksyczności [*]	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1.	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Stopnia 2.	Jeśli w ciągu 24 godzin objawy toksyczności nie zmniejszą się do stopnia 1. lub mniejszego, należy wstrzymać dawkowanie do czasu ich ustąpienia. Zmniejszenie dawki nie jest konieczne.
Stopnia 2. utrzymujące się lub nawracające po wznowieniu podawania tej samej dawki, pomimo zastosowania leków wspomagających	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego. Wznović podawanie w dawce

Objawy toksyczności*	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
w dawkach maksymalnych	zredukowanej o jeden poziom.
Stopnia 3. lub 4., albo wymagające hospitalizacji	

*Klasyfikacja wg Ogólnie Przyjętych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Verzenios® należy kontrolować aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST), po czym kontrolować je co dwa tygodnie przez pierwsze dwa miesiące, co miesiąc przez następne dwa miesiące oraz w przypadkach wskazanych ze względów klinicznych [CHPL Verzenios].

Tab. 35. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz.

Objawy toksyczności*	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1. (>GGN - 3,0 x GGN) Stopnia 2. (>3,0-5,0 x GGN)	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Utrzymujące się lub nawracające stopnia 2., albo stopnia 3. (>5,0-20,0 x GGN)	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do poziomu wyjściowego lub do stopnia 1. Wznović podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Stopnia 4. (>20,0 x GGN)	Zakończyć leczenie abemacyklibem.

*Klasyfikacja wg Ogólnie Przyjętych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

GGN – górna granica normy

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

Tab. 36. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku objawów toksyczności niehematologicznej (z wyjątkiem biegunki i zwiększenia aktywności aminotransferaz).

Objawy toksyczności*	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1. lub 2.	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Utrzymujące się lub nawracające objawy toksyczności stopnia 2., które pomimo zastosowania maksymalnych środków wspomagających nie zmniejszyły się do poziomu wyjściowego lub do stopnia 1. w ciągu 7 dni	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego. Wznović podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Stopnia 3. lub 4.	

*Klasyfikacja wg Ogólnie Przyjętych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

3.4.3 Inhibitory CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4. Jeśli nie można unikać stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę abemacyklibu do 100 mg dwa razy na dobę [CHPL Verzenios].

U pacjentek leczonych dawką abemacyklibu zmniejszoną do 100 mg dwa razy na dobę i u których nie można unikać jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4, należy dodatkowo zmniejszyć dawkę abemacyklibu do 50 mg dwa razy na dobę [CHPL Verzenios].

U pacjentek, u których dawkę abemacyklibu zmniejszono do 50 mg dwa razy na dobę i u których nie można unikać jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4, można nadal stosować abemacyklib w tej dawce, ściśle monitorując pacjentki pod kątem występowania objawów toksyczności. Ewentualnie można zmniejszyć dawkę abemacyklibu do 50 mg raz na dobę lub odstawić produkt [CHPL Verzenios].

Jeśli odstawiono inhibitor CYP3A4, dawkę abemacyklibu należy zwiększyć do dawki stosowanej przed rozpoczęciem podawania inhibitora CYP3A4 (po upływie czasu odpowiadającego 3-5 okresom półtrwania inhibitora CYP3A4) [CHPL Verzenios].

3.4.4 Szczególne grupy pacjentów

Pacjentki w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na wiek pacjentki [CHPL Verzenios].

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentek z zaburzeniami czynności nerek o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, modyfikacja dawki nie jest wymagana. Brak jest danych dotyczących stosowania abemacyklibu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z krańcową niewydolnością nerek lub u pacjentek poddawanych dializie. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania abemacyklibu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i ściśle je monitorować pod kątem występowania objawów toksyczności [CHPL Verzenios].

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym (stopień A według klasyfikacji Child-Pugh) lub umiarkowanym nasileniu (stopień B według klasyfikacji Child-Pugh) modyfikacja dawki nie jest wymagana. U pacjentek z ciężkimi (stopień C według klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie częstotliwości stosowania do jednego podania na dobę [CHPL Verzenios].

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności abemacyklibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat [CHPL Verzenios].

Dane nie są dostępne [CHPL Verzenios].

3.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną poniżej [CHPL Verzenios]:

- kroskarmelozą sodową, laktozę jednowodną, celulozę mikrokrystaliczną, krzemionkę koloidalną uwodnioną, sodu stearylofumaran;
- alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, makrogol, talk, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony [CHPL Verzenios].

3.6 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Neutropenia

U pacjentów otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki neutropenii. U pacjentek, u których wystąpi neutropenia stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki. Zdarzenia zakończone zgonem stwierdzono u <1% pacjentek. Pacjentki należy pouczyć, aby zgłaszały wszelkie przypadki gorączki lekarzowi prowadzącemu [CHPL Verzenios].

Zakażenia lub zarażenia pasożytnicze

Zakażenia zgłaszano częściej u pacjentek przyjmujących abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną niż u pacjentek otrzymujących placebo w skojarzeniu z terapią hormonalną. U pacjentek otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki zapalenia płuc bez współwystępującej neutropenii. Zdarzenia zakończone zgonem stwierdzono u <1% pacjentek. Pacjentki należy kontrolować w kierunku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych infekcji oraz jeżeli wskazane należy zastosować odpowiednie leczenie [CHPL Verzenios].

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłoszono u 5,3% pacjentek leczonych abemacyklibem stosowanym łącznie z fulwestrantem lub inhibitorami aromatazy i u 0,8% pacjentek leczonych placebo podawanym łącznie z fulwestrantem lub inhibitorami aromatazy. Należy monitorować pacjentki w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej, a w razie ich wystąpienia zastosować odpowiednie leczenie [CHPL Verzenios].

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

U pacjentek otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności ALT i AST. W zależności od stopnia zwiększenia aktywności ALT lub AST konieczna może być modyfikacja dawki abemacyklibu [CHPL Verzenios].

Biegunka

Biegunka jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym. We wszystkich badaniach klinicznych mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia po raz pierwszy biegunki, wynosiła około 6-8 dni, a mediana czasu trwania biegunki wynosiła 9 do 12 dni (stopnia 2.) i 6 do 8 dni (stopnia 3.). Bieguncie może towarzyszyć odwodnienie. Po pojawieniu się pierwszych objawów biegunki należy rozpocząć u pacjentki stosowanie

leków przeciwbiegunkowych, takich jak loperamid, zwiększyć doustną podaż płynów i powiadomić lekarza prowadzącego. U pacjentek, u których wystąpi biegunka stopnia ≥ 2 , zaleca się modyfikację dawki [CHPL Verzenios].

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A4 ze względu na ryzyko zmniejszenia skuteczności abemacyklibu [CHPL Verzenios].

Masywny rozsiew z zajęciem narządów mięsistych

Nie ma danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abemacyklibu u pacjentek z masywnym rozsiewem choroby z zajęciem narządów mięsistych (ang. *visceral crisis*) [CHPL Verzenios].

Laktoza

Pacjentki z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem nieprawidłowego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinny przyjmować tego produktu [CHPL Verzenios].

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu” [CHPL Verzenios].

3.7 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

3.7.1 Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę abemacyklibu

Inhibitory CYP3A4

Abemacyklib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 [CHPL Verzenios].

Podawanie abemacyklibu jednocześnie z inhibitorami CYP3A4 może prowadzić do zwiększenia stężenia abemacyklibu w osoczu. U chorych na nowotwór w stadium zaawansowanym i (lub) z przerzutami jednoczesne podawanie inhibitora CYP3A4 klarytromycyny spowodowało 3,4-krotne zwiększenie stężenia abemacyklibu w osoczu oraz 2,5-krotne zwiększenie stężenia osoczkowej frakcji niezwiązanej abemacyklibu łącznie z jego aktywnymi metabolitami po korekcie względem mocy [CHPL Verzenios].

Należy unikać stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 jednocześnie z abemacyklibem. W razie konieczności jednoczesnego podania silnych inhibitorów CYP3A4 należy zmniejszyć dawkę abemacyklibu, a następnie uważnie monitorować pod kątem objawów toksyczności. Do przykładowych lecz nie wyłącznych silnych inhibitorów CYP3A4 zalicza się klarytromycynę, itrakonazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, posakonazol i worykonazol. Należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego [CHPL Verzenios].

U pacjentek przyjmujących słabe lub umiarkowane inhibitory CYP3A4, nie jest wymagana modyfikacja dawki. Jednakże, należy ściśle monitorować pacjentki w kierunku objawów toksyczności [CHPL Verzenios].

Induktory CYP3A4

Podawanie abemacyklibu jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4 ryfampicyną spowodowało zmniejszenie stężenia abemacyklibu w osoczu o 95% oraz stężenia osoczkowej frakcji niezwiązanej abemacyklibu łącznie z jego aktywnymi metabolitami po korekcie względem mocy o 77% wykazane na podstawie wartości $AUC_{0-\infty}$. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 (takich jak, ale nie wyłącznie: karbamazepiny, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca) ze względu na ryzyko zmniejszenia skuteczności abemacyklibu [CHPL Verzenios].

3.7.2 Wpływ abemacyklibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Abemacyklib i jego główne aktywne metabolity hamują aktywność nerkowego transportera kationów organicznych typu 2. (ang. *organic cation transporter 2*, OCT2), białka ekstruzji wielolekowej i toksyn (ang. *multidrug and extrusion toxin protein*, MATE) - MATE1 oraz MATE2-K. *In vivo* mogą wystąpić interakcje abemacyklibu ze znaczącymi klinicznie substratami tych transporterów, takimi jak dofetylid lub kreatynina. W badaniu klinicznym interakcji z metforminą (substrat OCT2, MATE1 i 2) podawaną jednocześnie z abemacyklibem w dawce 400 mg odnotowano małe, ale nieistotne klinicznie zwiększenie (37%) stężenia metforminy w osoczu. Stwierdzono, że wynikało to ze zmniejszenia wydzielenia nerkowego przy niezmienionej filtracji kłębuszkowej [CHPL Verzenios].

U zdrowych osób podawanie abemacyklibu jednocześnie z substratem glikoproteiny P (P-gp) loperamidem spowodowało zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu o 9% wykazane na podstawie wartości $AUC_{0-\infty}$ i o 35% wykazane na podstawie wartości C_{max} . Nie uznano tego zjawiska za istotne klinicznie. Jednak na podstawie zahamowania aktywności P-gp i białka warunkującego oporność lekową w raku piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP) obserwowanego w warunkach *in vitro* po zastosowaniu abemacyklibu ustalono, że w warunkach *in vivo* istnieje możliwość wystąpienia interakcji abemacyklibu z substratami tych transporterów o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak digoksyna lub eteksylan dabigatranu [CHPL Verzenios].

W badaniu klinicznym u chorych na raka piersi nie stwierdzono żadnych znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy abemacyklibem a anastrozolem, fulwestrantem, eksemestanem, letrozolem lub tamoksyfenem [CHPL Verzenios].

Obecnie nie wiadomo, czy abemacyklib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych o działaniu systemowym, dlatego kobietom stosującym takie środki antykoncepcyjne zaleca się dołączenie metody barierowej [CHPL Verzenios].

3.8 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykontracepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować wysocze skuteczne metody antykoncepcji (np. podwójna bariera mechaniczna) w trakcie leczenia i co najmniej przez 3 tygodnie po jego zakończeniu [CHPL Verzenios].

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania abemacyklibu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ na rozrodczość. Nie zaleca się stosowania produktu Verzenios® w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji [CHPL Verzenios].

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy abemacyklib wydzielany jest do pokarmu kobiecego. Nie można wykluczyć istnienia zagrożenia dla noworodków lub niemowląt. Pacjentki stosujące abemacyklib nie powinny karmić piersią [CHPL Verzenios].

Płodność

Nie jest znany wpływ stosowania abemacyklibu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu na żeńskie narządy rozrodcze. Jednakże cytotoksyczny wpływ na męski układ rozrodczy u szczurów i psów wskazuje na to, że abemacyklib może powodować zaburzenia płodności u osobników płci męskiej [CHPL Verzenios].

3.9 Działania niepożądane

3.9.1 Zestawienie działań niepożądanych

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są biegunka, zakażenia, neutropenia, niedokrwistość, zmęczenie, nudności, wymioty i zmniejszenie apetytu.

Działania niepożądane w Tab. 37. wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Klasyfikacja częstości występowania jest następująca:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 37. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach fazy 3., w których stosowano abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną (N=768)

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Abemacyklib stosowany łącznie z terapią hormonalną*
--	--

Zalecany termin	Objawy toksyczności - wszystkie stopnie (%)	Objawy toksyczności stopnia 3. (%)	Objawy toksyczności stopnia 4. (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Bardzo często: <ul style="list-style-type: none"> Zakażenia[#] 	43,6	43,6	43,6
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Bardzo często: <ul style="list-style-type: none"> Neutropenia Leukopenia Niedokrwistość Trombocytopenia Często: <ul style="list-style-type: none"> Limfopenia Niezbyt często: <ul style="list-style-type: none"> Gorączka neutropeniczna 	45,1 25,7 30,1 14,3 7,3 0,9	22,9 8,5 7,0 2,2 3,0 0,7	2,5 0,3 0,1 1,0 0,1 0,1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często: <ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie apetytu 	26,4	1,3	0
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często: <ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia smaku Zawroty głowy 	14,3 12,9	0 0,5	0 0
Zaburzenia oka Często: <ul style="list-style-type: none"> Zwiększone wydzielanie łez 	6,8	0,1	0
Zaburzenia naczyniowe Często: <ul style="list-style-type: none"> Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa[§] 	5,3	1,7	0,3
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często: <ul style="list-style-type: none"> Biegunka Wymioty Nudności 	84,6 27,7 43,5	11,7 1,2 2,1	0 0 0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo często: <ul style="list-style-type: none"> Łysienie Świąd Osutka Często: <ul style="list-style-type: none"> Suchość skóry 	20,7 13,5 12,9 9,0	0 0 1,0 0	0 0 0 0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często: <ul style="list-style-type: none"> Ostabienie mięśni 	8,3	0,5	0

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania Zalecany termin	Abemacyklib stosowany łącznie z terapią hormonalną*		
	Objawy toksyczności - wszystkie stopnie (%)	Objawy toksyczności stopnia 3. (%)	Objawy toksyczności stopnia 4. (%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często: <ul style="list-style-type: none"> • Zmęczenie • Gorączka 	40,5 10,7	2,3 0,1	0 0
Badania diagnostyczne Bardzo często: <ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej • Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej 	15,1 14,2	4,8 2,9	0,3 0

*Abemacyklib w skojarzeniu z letrozolem, anastrozolem lub fulwestrantem.

*Zakażenia obejmują wszystkie terminy zalecane dla kategorii „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” klasyfikacji układów i narządów.

^aDo żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych zalicza się zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną, zakrzepicę zatok żylnych mózgu, zakrzepicę żyły podobojczykowej, zakrzepicę żyły pachowej, zakrzepicę żyły głównej dolnej i zakrzepicę żył miednicy.

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenio]

3.9.2 Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

Neutropenię zgłaszano często (45,1%), a zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4. (wykryte w badaniach laboratoryjnych) zgłoszono u 28,2% pacjentek otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia neutropenii stopnia 3. lub 4., wynosiła od 29 do 33 dni, a mediana czasu upływającego do chwili jej ustąpienia wynosiła od 11 do 15 dni. Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u 0,9% pacjentów. U pacjentek, u których wystąpi neutropenia stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki.

Biegunka

Biegunka była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Częstość jej występowania była największa w pierwszym miesiącu leczenia abemacyklibem i mniejsza w okresie późniejszym. We wszystkich badaniach mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia po raz pierwszy biegunki, wynosiła 6 do 8 dni, a mediana czasu trwania biegunki wynosiła 9 do 12 dni (stopnia 2.) i 6 do 8 dni (stopnia 3.). Nasilenie biegunki zmniejszało się do poziomu wyjściowego lub do mniejszego stopnia po zastosowaniu leczenia wspomagającego, na przykład loperamidu i (lub) po modyfikacji dawki.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

U pacjentek otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestranem często zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności ALT i AST (odpowiednio 15,1% i 14,2%). Zwiększenie aktywności ALT lub AST stopnia 3. lub 4. (wykryte w badaniach laboratoryjnych) zgłoszono u 6,1% i 4,2% pacjentek. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia zwiększenia aktywności ALT stopnia 3. lub 4., wynosiła od 57 do 61 dni, a mediana czasu upływającego do chwili jego ustąpienia wynosiła 14 dni. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia wzrostu aktywności AST stopnia 3. lub 4., wynosiła od 71 do 185 dni, a mediana czasu upływającego do chwili jego ustąpienia wynosiła od 13 do 15 dni. U pacjentek, u których wystąpi zwiększenie aktywności ALT lub AST stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki.

Kreatynina

Chociaż nie jest to działanie niepożądane, wykazano że abemacyklib powoduje zwiększenie stężenia kreatyniny u 98,3% pacjentek (wykryte w badaniach laboratoryjnych), u 1,9% stopnia 3. lub 4. (wykryte w badaniach laboratoryjnych). Wśród pacjentek otrzymujących tylko inhibitor aromatazy lub fulwestrant, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (wszystkich stopni w badaniach laboratoryjnych) zgłosiło 78,4% osób. Wykazano, że abemacyklib powoduje zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy w wyniku zahamowania aktywności transporterów wydzielania kanalikowego w nerkach bez pogorszenia czynności kłębuszków nerkowych (na podstawie oceny klirensu joheksolu) (patrz punkt 4.5). W badaniach klinicznych zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy występowało w pierwszym miesiącu podawania abemacyklibu, utrzymywało się na stałym podwyższonym poziomie przez cały okres leczenia i ustępowało po zaprzestaniu leczenia, przy czym nie towarzyszyły mu zmiany markerów czynności nerek, takich jak azot mocznikowy we krwi (BUN), cystatyna C lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej wyliczony na podstawie stężenia cystatyny C.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania abemacyklibu może wystąpić uczucie zmęczenia i biegunka. Należy zastosować ogólne leczenie objawowe.

3.10 Warunki refundacji dla Verzenios®

Niniejszy wniosek zakłada finansowanie produktu leczniczego zawierającego abemacyklib w ramach Programu Lekowego „Leczenie raka piersi abemacyklibem (preparatem Verzenios) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (anastrozolem lub letrozolem)”. Dokładne zapisy Programu Lekowego przedstawiono w rozdz. 7.

Tab. 38. Warunki refundacji dla abemacyklibu.

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program Lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; PLN – polski złoty.

3.11 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania abemacyklibu ze środków publicznych w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego raka piersi lub z przerzutami w ramach Programu Lekowego.

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której znajdowałyby się leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do abemacyklibu - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej [Ustawa refundacyjna 2011].

Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której znajdowałyby się leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do abemacyklibu pomimo odmiennych mechanizmów działania leków - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej [Ustawa refundacyjna 2011].

Abemacyklib jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania [Ustawa refundacyjna 2011].

[REDAKOWANE]

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

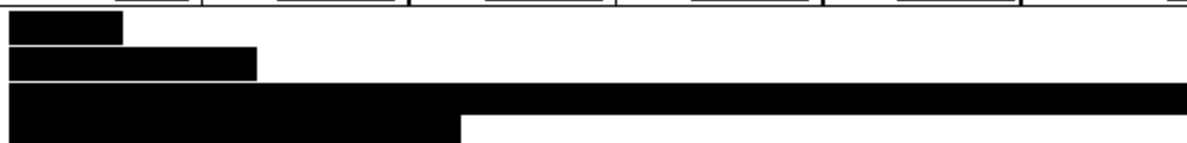
Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN [Ustawa refundacyjna 2011].

W związku z powyższym, abemacyklib kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).



Tab. 39. Wnioskowana cena abemacyklibu.



Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa NFZ, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).



Tab. 40. Wysokość refundacji preparatu abemacyklib - wariant bez RSS.

Tab. 41. Wysokość refundacji preparatu abemacyklib - wariant z RSS.

3.12 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Produkt leczniczy Verzenios® (abemacyklib) nie był do tej pory przedmiotem obrad Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

3.13 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>

Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>

Walia - <http://www.awmsg.org/>

Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>

Francja - <http://www.has-sante.fr/>

Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>

Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>

Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>

Kanada - <http://www.cadth.ca>

Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>

Norwegia - <http://www.kunnskapscenteret.no/en/publications>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną NICE 2019. Abemacyklib jest rekomendowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego hormonozależnego, HER2-ujemnego raka piersi w pierwszej linii leczenia. Badanie kliniczne wykazało, że abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do inhibitora aromatazy stosowanego w monoterapii. W rekomendacji wskazano, że dane na temat wpływ abemacyklibu na przeżycie całkowite wciąż są zbierane. W rekomendacji NICE zwrócono uwagę, że w opinii ekspertów klinicznych i przedstawicieli pacjentów leki z grupy inhibitorów CD4/6 różnią się w zakresie schematu dawkowania i profilu bezpieczeństwa, w związku z czym istotne jest uwzględnienie pacjenta w podjęciu najbardziej odpowiedniej dla niego decyzji terapeutycznej.

Tab. 42. Rekomendacje refundacyjne dla abemacyklibu (Verzenios®), stan na 05.04.2019

Instytucja, data	Rekomendacja	Komentarz
NICE, 2019	Pozytywna	Abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest rekomendowany w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego hormonozależnego, HER2-ujemnego raka piersi w pierwszej linii leczenia
Francja 2019	Pozytywna	Verzenios® jest rekomendowany u kobiet po menopauzie chorych na raka piersi HR+ HER2- w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, bez kryzy mięsaszowej. W skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none">• niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (letrozol/ anastrozol) w 1 linii leczenia u kobiet zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym lub u kobiet z nawrotem późnym po hormono terapii uzupełniającej adjuwantowej,• fulwestrantem w 1 linii leczenia przerzutowego przy przedwczesnym nawrocie po hormono terapii adjuwantowej lub w 2 linii po 1 linii hormono terapii.
Niemcy 2019	Prace w toku.	
CADTH, 2019	Prace w toku.	
Szkocja 2019	Prace w toku.	

HER2– receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*)

4 Komparatory

W niniejszym rozdziale dokonano wyboru komparatorów dla abemacyklibu na potrzeby pozostałych części raportu HTA oraz przedstawiono charakterystykę wybranych komparatorów.

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanych technologii - inną technologią opcjonalną [Rozporządzenie MZ]. Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) „komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” [AOTMiT 2016].

Analizowany problem decyzyjny dotyczy leczenia chorych na HR-dodatniego HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi z wykorzystaniem abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ (anastrozolem lub letrozolem) w leczeniu raka piersi wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji HER2, miejscowo zaawansowanego lub lokalnie nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego, bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi. Pacjentki mogły być poddane uprzedniej hormonoterapii o założeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) lub uzupełniającym (adjuwantowym) pod warunkiem, że czas od zakończenia tego leczenia do nawrotu wynosi powyżej 12 miesięcy.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi (por. rozdz. 2.6.7) leczeniem pierwszego wyboru w rozważanym wskazaniu jest hormonoterapia (skojarzenie chemioterapii z hormonoterapią nie jest zalecane zarówno wg polskich, jak i zagranicznych wytycznych klinicznych). Wybór leków w II linii leczenia uzależniony jest od sposobu leczenia w I linii. Wybór metody leczenia należy oprzeć w oparciu o ocenę kliniczną i patomorfologiczną, uwzględniając między innymi ekspresję ER/PgR i HER2.

W przypadku chorych z cechą ER-dodatnią leczeniem pierwszego rzutu jest hormonoterapia. Sposób hormonoterapii u kobiet przed i po menopauzie jest podobny, z tą różnicą, że w przypadku kobiet przed menopauzą wymagane jest wprowadzenie skutecznej supresji jajników.

Chemioterapię dla pacjentów z cechą ER-dodatnią zaleca się tylko w przypadku szybkiej progresji choroby i masywnego zajęcia narządów miękkich (ang. *visceral crisis*), które stanowi bezpośrednie zagrożenie dla życia. Masywne zajęcie narządów miękkich jest też jednym z powodów uniemożliwiających włączenia do Wnioskowanego Programu Lekowego. Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie hormono- i chemioterapii.

Zgodnie z polskimi wytycznymi i Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi z cechą ER-dodatnią, HER2-ujemną stosuje się tamoksyfen,

fulwestrant w wysokiej dawce lub inhibitory aromatazy lub skojarzenie letrozolu z inhibitorem CDK4/6³ [Obw. MZ 2018, PTOK 2018].

Jeśli w trakcie leczenia tamoksyfenem lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od zakończenia stosowania tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym dojdzie do progresji choroby, wtedy w II linii można stosować fulwestrant w wysokiej dawce lub inhibitory aromatazy.

W przypadku pacjentów leczonych inhibitorami aromatazy, u których doszło do progresji choroby w trakcie leczenia lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od zakończenia takiego leczenia (II linia), w leczeniu uzupełniającym stosuje się tamoksyfen, skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 lub eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem.

[REDAKTOWANE]

Biorąc pod uwagę wnioskowany Program Lekowy, który obejmuje pacjentki bez wcześniejszej terapii sytemowej w zaawansowanym raku piersi, polskie wytyczne praktyki klinicznej oraz [REDAKTOWANE] jako główne komparatory dla wnioskowanej interwencji wybrano niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol i letrozol) oraz tamoksyfen.

Fulwestrant może być stosowany w pierwszej linii leczenia od niedawna, gdyż wcześniejsze wskazania rejestracyjne zezwalały na jego stosowanie w conajmniej II linii. Można więc sądzić, że w związku z tym niewielka liczba pacjentek otrzymuje ten lek w pierwszej linii [REDAKTOWANE]).

[REDAKTOWANE], jednakże zgodnie ze wskazaniem w ChPL dla tego leku, istnieje możliwość zastosowania eksemestanu w pierwszej linii terapii zaawansowanego raka piersi, jeśli pacjentka we wczesnym stadium w trakcie terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej otrzymywała leki przeciwestrogenowe. W związku z powyższym fulwestrant i eksemestan zostały wybrane jako komparatory dodatkowe.

Tamoksyfen i fulwestrant są refundowane w leczeniu nowotworów złośliwych niezależnie od linii leczenia, natomiast inhibitory aromatazy (anastrozol, eksemestan i letrozol) refundowane są dopiero w II rzucie hormonoterapii w leczeniu raka piersi. Niemniej miesięczny koszt terapii inhibitorami aromatazy nie jest wysoki i tym samym wydaje się, że będzie akceptowalny przez większość pacjentów. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

³ Obecnie nierefundowane.

4.2 Tamoksyfen

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące tamoksyfenu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Tamoxifen Sandoz® [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Tab. 43. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamoxifen Sandoz®.

Nazwa międzynarodowa (INN)	tamoxifen
Opatentowane nazwy handlowe	Tamoxifen Sandoz®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	przeciwnowotworowe i immunomodulujące, antyestrogeny (kod ATC: L02BA01)
Postać	Tabletka powlekana
Skład jakościowy i ilościowy	Jedna tabletka powlekana zawiera 30,4 mg tamoksyfenu cytrynianu, co odpowiada 20 mg tamoksyfenu
Data dopuszczenia do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 sierpnia 1994 r. Data przedłużenia pozwolenia: 06 maja 2014 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	Pozwolenie nr R/3310
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Austria

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Tamoxifen Sandoz]

4.2.1 Mechanizm działania

Tamoksyfen hamuje konkurencyjnie wiązanie estrogenów z receptorami hormonalnymi w cytoplazmie, w wyniku czego ogranicza podziały komórkowe w tkankach zależnych od estrogenów. W przerzutowym raku piersi pełna lub częściowa remisja, zwłaszcza w przerzutach do tkanek miękkich i kości, występuje w około 50-60% przypadków, jeśli w tkance nowotworowej znajdują się receptory estrogenowe, i tylko w około 10% przypadków, gdy brak tych receptorów. U kobiet z guzami z dodatnimi receptorami estrogenowymi lub guzami z nieznanym statusem receptorów, które otrzymały leczenie uzupełniające tamoksyfenem, stwierdzono znacznie mniej nawrotów i zwiększony odsetek 10-letniego przeżycia; 5-letnie leczenie dawało znacznie lepszy skutek niż leczenie przez 1 rok lub 2 lata. To korzystne działanie prawdopodobnie nie zależy od wieku pacjentki, jej statusu menopauzalnego ani od dawki tamoksyfenu czy dodatkowej chemioterapii [ChPL Tamoxifen Sandoz].

4.2.2 Zarejestrowane wskazania

Tamoksyfen zarejestrowany jest w leczeniu [ChPL Tamoxifen Sandoz]:

- uzupełniającym po pierwotnej terapii raka piersi;
- zaawansowanego raka piersi z przerzutami.

4.2.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Zwykle stosowana dawka dobowa tamoksyfenu wynosi 20-40 mg. Dawka 20 mg jest zazwyczaj wystarczająca. Tabletki powlekane należy przyjmować podczas posiłków, łykając je w całości i popijając płynem. Leczenie tamoksyfenem jest zwykle długotrwałe i powinno być prowadzone przez doświadczonych lekarzy onkologów. W leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi z dodatnim receptorem hormonalnym zaleca się obecnie co najmniej 5-letnią kurację. Nie ustalono jeszcze optymalnego czasu trwania leczenia [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Dzieci

Nie zaleca się podawania tego produktu leczniczego dzieciom, gdyż nie ustalono u nich bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tamoksyfenu [ChPL Tamoxifen Sandoz].

4.2.4 Przeciwwskazania

Produkt Tamoxifen Sandoz® jest przeciwwskazany w przypadku [ChPL Tamoxifen Sandoz]:

- nadwrażliwości na tamoksyfen lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ciężkiej małopłytkowości, leukopenii lub hiperkalcemii;
- ciąży.

4.2.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pewnego odsetka kobiet przed menopauzą otrzymujących tamoksyfen w leczeniu raka piersi następuje zahamowanie menstruacji [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Pacjentki w wieku przed menopauzą należy dokładnie zbadać przed rozpoczęciem leczenia w celu wykluczenia ciąży. Pacjentki należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu w przypadku zajścia w ciążę podczas terapii tamoksyfenem lub w okresie 2 miesięcy po zakończeniu leczenia [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Podczas leczenia tamoksyfenem notowano zwiększoną częstość raka endometrium i mięsaka macicy (głównie mieszane złośliwe guzy pochodzące z przewodów Mullera). Mechanizm powstawania tych zmian nie jest jasny, ale może być związany z estrogenopodobnym działaniem tamoksyfenu. Z powodu podwyższonego ryzyka zmian nowotworowych związanego z leczeniem tamoksyfenem, każdą pacjentkę zgłaszającą nieprawidłowe objawy natury ginekologicznej (takie jak nieregularne krwawienia, upławy, uczucie wzmożonego ciśnienia w miednicy lub ból w obrębie miednicy, a zwłaszcza krwawienia z dróg rodnych) należy niezwłocznie zbadać. Podczas leczenia tamoksyfenem pacjentki z zachowaną macicą powinny w każdym roku poddawać się badaniu ginekologicznemu w kierunku zmian w obrębie śluzówki macicy. O częstości badań ginekologicznych pacjentek z guzami przerzutowymi decyduje lekarz [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Badania kliniczne, w których stosowano tamoksyfen w leczeniu raka piersi, wykazały przypadki rozwoju drugiego raka pierwotnego w miejscu innym niż endometrium i druga

pierś. Nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem tamoksyfenu ani klinicznej istotności tej obserwacji [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Na początku leczenia tamoksyfenem należy wykonać badania okulistyczne. W razie wystąpienia zaburzeń widzenia (zaćma i retinopatia) podczas terapii tamoksyfenem, niezbędne jest pilne badanie okulistyczne, gdyż niektóre zmiany wykryte we wczesnym etapie ustępują po zaprzestaniu leczenia [ChPL Tamoxifen Sandoz].

U pacjentek leczonych tamoksyfenem obserwowano 2-3-krotnie zwiększone ryzyko zakrzepicy żyłnej. Ryzyko to wzrastało w przypadku współistnienia takich czynników, jak otyłość, podeszły wiek i jednocześnie stosowana chemioterapia. U pacjentek z rakiem piersi i czynnikami ryzyka zakrzepicy żyłnej należy rozważyć długotrwałe leczenie przeciwzakrzepowe. Leczenie tamoksyfenem należy przerwać tylko w przypadku, gdy ryzyko zakrzepicy żyłnej spowodowanej leczeniem tamoksyfenem przewyższa korzyści związane z nagłym przerwaniem leczenia. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia zakrzepicy żyłnej i o konieczności jak najszybszego zwrócenia się do lekarza w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek objawów zakrzepicy. Należy wówczas przerwać leczenie tamoksyfenem i wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwzakrzepowe [ChPL Tamoxifen Sandoz].

W literaturze istnieją doniesienia o zmniejszonym stężeniu endoksyfenu (jednego z najistotniejszych czynnych metabolitów tamoksyfenu) w osoczu pacjentów wolno metabolizujących z udziałem izoenzymu CYP2D6 [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących aktywność CYP2D6 może spowodować zmniejszenie stężenia endoksyfenu. Dlatego podczas leczenia tamoksyfenem należy unikać, jeśli jest to możliwe, stosowania silnych inhibitorów izoenzymu CYP2D6 (tj. paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna, cynakalcet lub bupropion) [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Zaleca się regularne kontrolowanie morfologii krwi (włącznie z liczbą płytek krwi), czynności wątroby i stężenia wapnia w surowicy. W przypadkach ciężkiej małopłytkowości, leukopenii lub hiperkalcemii konieczna jest indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz szczególnie uważne monitorowanie stanu pacjentki [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Wyraźnie zwiększone stężenie triglicerydów w trakcie leczenia tamoksyfenem było w większości przypadków związane z zaburzeniami metabolizmu lipidów, jednak kontrolowanie stężenia triglicerydów w surowicy wydaje się uzasadnione [ChPL Tamoxifen Sandoz].

Dzieci

W niekontrolowanym badaniu z udziałem 28 dziewcząt w wieku od 2 do 10 lat z zespołem McCune'a Albrighta (ang. MAS), którym przez okres do 12 miesięcy podawano 20 mg tamoksyfenu raz na dobę, stwierdzono zwiększenie średniej objętości macicy po 6 miesiącach leczenia i podwojenie jej objętości na końcu rocznego badania. Nie ustalono związku przyczynowego, choć obserwacja odpowiada właściwościom farmakodynamicznym tamoksyfenu [ChPL Tamoxifen Sandoz].

4.2.6 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

W trakcie leczenia tamoksyfenem nie należy stosować innych preparatów hormonalnych, zwłaszcza zawierających estrogeny (np. doustne środki antykoncepcyjne), ze względu na możliwe wzajemne osłabienie działania.

Jednoczesne stosowanie tamoksyfenu i leków hamujących agregację płytek krwi może nasilić ryzyko krwawienia podczas ewentualnej fazy małopłytkowości.

Jednoczesne stosowanie tamoksyfenu i doustnych leków przeciwzakrzepowych typu kumaryny może prowadzić do znaczącego nasilenia działania antykoagulacyjnego (wydłużenia czasu protrombinowego i zaburzeń krzepnięcia). Stosowanie obu leków wymaga szczególnej kontroli parametrów krzepnięcia i obserwacji stanu pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia.

Jednoczesne zastosowanie aminoglutetimidu może prowadzić do zmniejszenia stężenia tamoksyfenu w osoczu i osłabienia jego działania.

Tamoksyfen i jego główne metabolity są silnymi inhibitorami oksydaz w układzie cytochromu P450. Nieznany jest wpływ tamoksyfenu na metabolizm i wydalanie innych leków cytotoksycznych aktywowanych przez te enzymy (np. 100djuwantowym100).

Jednoczesne podawanie tamoksyfenu i leków cytotoksycznych zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Nie wykazano większej skuteczności skojarzonego leczenia wspomagającego tamoksyfenem i inhibitorem aromatazy w porównaniu z tamoksyfenem w monoterapii.

Głównym szlakiem metabolizmu tamoksyfenu u ludzi jest proces demetylacji katalizowany przez izoenzym CYP3A4. W piśmiennictwie opisano interakcję farmakokinetyczną tamoksyfenu z ryfampicyną (induktorem CYP3A4), prowadzącą do zmniejszenia stężenia tamoksyfenu w osoczu. Znaczenie tej interakcji nie jest znane.

W piśmiennictwie opisano interakcję farmakokinetyczną z inhibitorami izoenzymu CYP2D6, prowadzącą do zmniejszenia stężenia w osoczu jednej z najważniejszych czynnych postaci leku, endoksyfenu, o 65-75%. W niektórych badaniach notowano zmniejszoną skuteczność tamoksyfenu podczas jednoczesnego stosowania z niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI (tj. paroksetyna). Ponieważ nie można wykluczyć zmniejszenia skuteczności tamoksyfenu, należy unikać jednoczesnego jego stosowania z silnymi inhibitorami CYP2D6 (tj. paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna, cynakalcet lub bupropion) [ChPL Tamoxifen Sandoz].

4.2.7 Ciąża i laktacja

Ciąża

Tamoksyfenu nie wolno stosować podczas ciąży. Istnieją nieliczne doniesienia o spontanicznych poronieniach, wadach wrodzonych i obumarciu płodu u kobiet leczonych tamoksyfenem, choć nie ustalono związku przyczynowego. Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć u pacjentki ciążę, a podczas terapii tamoksyfenem pacjentki powinny stosować skuteczne niehormonalne metody zapobiegania ciąży. Pacjentki należy poinformować, jakie zagrożenie dla płodu może stanowić terapia tamoksyfenem w czasie ciąży lub w ciągu 2 miesięcy od zakończenia leczenia.

Karmienie piersią

Tamoksyfen w dawce 20 mg dwa razy na dobę hamuje laktację u ludzi. Wytwarzanie mleka nie zostaje wznowione nawet po przerwaniu leczenia, dlatego podczas terapii tamoksyfenem nie jest możliwe karmienie piersią [ChPL Tamoxifen Sandoz].

4.2.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane na podstawie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 44. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia tamoksyfenem (Tamoxifen Sandoz®).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	przemijająca niedokrwistość	często
	leukopenia, przemijająca małopłytkowość	niezbyt często
	agranulocytoza, neutropenia	rzadko
	ciężka neutropenia i pancytopenia.	Bardzo rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	hiperkalcemia u pacjentek z przerzutami do kości, zwłaszcza na początku leczenia.	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zatrzymanie płynów	bardzo często
	zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy	często
	ciężka hipertriglicerydemia, czasami z zapaleniem trzustki	bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	oszołomienie, ból głowy	często
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia, tylko częściowo odwracalne, spowodowane zaćmą, zmętnieniem rogówki i (lub) retinopatią. Ryzyko zaćmy zwiększa się wraz z długością leczenia tamoksyfenem.	Często
	neuropatia oczna, zapalenie nerwu ocznego (w nielicznych przypadkach z utratą wzroku)	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	incydenty niedokrwienia mózgu, kurcze nóg, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych i zator tętnicy płucnej, zwłaszcza w terapii skojarzonej z chemioterapeutykami	często
	udar mózgu	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	śródmiaższowe zapalenie płuc	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	bardzo często

	wymioty, biegunka, zaparcie	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zmiany aktywności enzymów wątrobowych, stłuszczenie wątroby	często
	marskość wątroby	niezbyt często
	zastój żółci, zapalenie wątroby, żółtaczką, martwica komórek wątroby, uszkodzenie komórek wątroby, niewydolność wątroby. Niektóre przypadki cięższych zaburzeń czynności wątroby kończyły się zgonem	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka skórna (w tym rzadko rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona lub pęcherzyca)	bardzo często
	łysienie, reakcje nadwrażliwości, w tym rzadko obrzęk naczynioruchowy	często
	zapalenie naczyń skórnych	rzadko
	skórna postać tocznia rumieniowatego	bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni	często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	upławy, nieregularne cykle miesiączkowe aż do całkowitego zahamowania miesiączkowania u pacjentek przed menopauzą, krwawienie z dróg rodnych	bardzo często
	świąd sromu, mięśniaki macicy, proliferacyjne zmiany endometrium (neoplazja, hiperplazja i polipy endometrium, rzadko endometrioza)*	często
	rak endometrium	niezbyt często
	powiększenie torbieli jajników, mięsak macicy (najczęściej mieszane złośliwe guzy pochodzące z przewodów Mullera), polipy bony śluzowej macicy	rzadko
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	porfiria skórna późna	bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uderzenia gorąca, częściowo w wyniku przeciwestrogenowego działania tamoksyfenu	bardzo często
	w początkowym okresie leczenia ból kości i ból w okolicy tkanki objętej chorobą.	Często

* Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, ryzyko raka endometrium wzrasta 2-4-krotnie wraz z wydłużeniem czasu leczenia tamoksyfenem w porównaniu z kobietami nieleczonymi tamoksyfenem.

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Tamoxifen Sandoz]

4.3 Anastrozol

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące anastrozolu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Anastrozol Bluefish® [ChPL Anastrozol Bluefish].

Tab. 45. Charakterystyka Produktu Leczniczego Anastrozol Bluefish®.

Nazwa międzynarodowa (INN)	anastrozole
Opatentowane nazwy handlowe	Anastrozol Bluefish®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	inhibitory enzymów (kod ATC: L02B G03A)
Postać	tabletki powlekane
Skład jakościowy i ilościowy	każda tabletki zawiera 1 mg anastrozolu
Data dopuszczenia do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2010 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	Pozwolenie nr: 17141
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Bluefish Pharmaceuticals AB, Torsgatan 11, 111 23 Stockholm, Szwecja

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Anastrozol Bluefish]

4.3.1 Mechanizm działania

Anastrozol jest silnym i wysocze selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest głównie wytwarzany w tkankach obwodowych w wyniku przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron jest następnie przekształcany w estradiol. Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi korzystne działanie wywołuje zmniejszenie stężenia krążącego estradiolu. Stosując bardzo czuły test stwierdzono, że u kobiet po menopauzie stosowanie anastrozolu w dawce 1 mg na dobę powoduje zahamowanie wytwarzania estradiolu o ponad 80%. Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej. Anastrozol podawany w dawce do 10 mg na dobę nie wpływa na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu mierzone przed lub po standardowym teście prowokacyjnym ACTH. Dlatego nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów [ChPL Anastrozol Bluefish].

4.3.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt Anastrozol Bluefish® jest wskazany do stosowania w [ChPL Anastrozol Bluefish]:

- leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie - nie wykazano skuteczności u pacjentek bez receptora estrogenowego w nowotworze, chyba że wystąpiła u nich pozytywna odpowiedź kliniczna na wcześniejsze leczenie tamoksyfenem;
- leczeniu adjuwantowym wczesnego inwazyjnego raka piersi z receptorem hormonalnym u kobiet po menopauzie;
- leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi z receptorem hormonalnym u kobiet po menopauzie, które otrzymywały leczenie uzupełniające tamoksyfenem przez 2 do 3 lat.

4.3.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Dorośle pacjentki, w tym w podeszłym wieku:

Jedna tabletkowa powlekana (1 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę.

Dzieci:

Produkt Anastrozol Bluefish® nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

Zaburzenia czynności nerek:

Nie jest zalecana zmiana dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby:

Nie jest zalecana zmiana dawkowania u pacjentów z łagodną chorobą wątroby.

Okres leczenia wczesnego stadium choroby powinien trwać 5 lat [ChPL Anastrozol Bluefish].

4.3.4 Przeciwwskazania

Produkt Anastrozol Bluefish® jest przeciwwskazany [ChPL Anastrozol Bluefish]:

- u kobiet przed menopauzą,
- u kobiet w ciąży lub karmiących piersią,
- u pacjentek z nadwrażliwością na anastrozol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- nie należy stosować jednocześnie z anastrozolem leczenia zawierającego estrogeny, ponieważ mogą one przeciwdziałać farmakologicznemu działaniu anastrozolu,
- podczas jednoczesnego leczenia tamoksyfenem.

4.3.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Anastrozol Bluefish® nie jest zalecany do stosowania u dzieci, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie pacjentów. W przypadku wątpliwości dotyczących stanu hormonalnego pacjentek, należy wykonać badania biochemiczne w celu potwierdzenia menopauzy.

Anastrozol jest eliminowany głównie przez wątrobę, a zaburzenia czynności wątroby mogą powodować zwiększenie stężenia anastrozolu w osoczu. Brak danych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania produktu Anastrozol Bluefish® u pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby lub pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 20 ml/min).

Kobiet z osteoporozą lub ryzykiem osteoporozy, powinny mieć wykonane formalne badanie oceniające gęstość mineralną kości w badaniu densytometrycznym, np. metodą DEXA, na początku leczenia i następnie w regularnych odstępach. Jeśli właściwe, należy rozpocząć i uważnie monitorować leczenie lub profilaktykę osteoporozy.

Brak danych dotyczących stosowania produktu Anastrozol Bluefish® z analogami LHRH. Nie należy stosować takiego połączenia, z wyjątkiem badań klinicznych. Ponieważ Anastrozol Bluefish® zmniejsza stężenie krążącego estrogenu, może on powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Nie ma dostępnych obecnie odpowiednich danych, aby wykazać wpływ bisfosfonianów na wywołane stosowaniem anastrozolu zmniejszenie gęstości mineralnej kości lub ich przydatność w profilaktyce.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku [ChPL Anastrozol Bluefish].

4.3.6 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Anastrozol hamował in vitro cytochrom P450 1A2, 2C8/9 i 3A4, ale badanie interakcji klinicznych z warfaryną wykazało, że anastrozol w dawce 1 mg nie hamuje znacząco metabolizmu substancji metabolizowanych za pośrednictwem cytochromu P450. Nie zidentyfikowano znaczących klinicznie interakcji pomiędzy anastrozolem a bisfosfonianami. Nie należy stosować jednocześnie z anastrozolem leczenia zawierającego estrogeny, ponieważ mogą one przeciwdziałać jego farmakologicznemu działaniu. Nie należy podawać tamoksyfenu jednocześnie z anastrozolem, gdyż może to zmniejszyć jego farmakologiczne działanie [ChPL Anastrozol Bluefish].

4.3.7 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Anastrozol Bluefish® u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone u zwierząt wykazały toksyczny wpływ na rozród. Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produkt Anastrozol Bluefish® jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

Laktacja

Nie wiadomo, czy produkt Anastrozol Bluefish® przenika do mleka u ludzi. Produkt Anastrozol Bluefish® jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią [ChPL Anastrozol Bluefish].

4.3.8 Działania niepożądane

Mogą wystąpić następujące działania niepożądane z podaną poniżej częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Ponieważ anastrozol zmniejsza stężenie krążących estrogenów, może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości, powodując u niektórych pacjentek zwiększenie ryzyka złamań kości [ChPL Anastrozol Bluefish].

Tab. 46. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia anastrozolem (Anastrozol Bluefish®).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
---------------------------------	-----------------------	----------

Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu	bardzo często
	senność, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu, zespół cieśni nadgarstka	często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu.	Bardzo często
	biegunka i wymioty, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu	bardzo często
	ścięńczenie włosów (łysienie), zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu oraz reakcje alergiczne	często
	pokrzywka	niezbyt często
	rumień wielopostaciowy i reakcja rzekomoanafilaktyczna	rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona i obrzęk naczynioruchowy [#] .	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów / sztywność, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu.	Bardzo często
	palec przeskakujący	niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu i hipercholesterolemia, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu.	Często
Zaburzenia naczyniowe	uderzenia gorąca, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu.	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ostabienie, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu.	Bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, amino transferazy alaninowej i amino transferazy asparaginianowej.	Często
	zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (gamma-GT), zwiększenie stężenia bilirubiny, zapalenie wątroby	niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	suchość pochwy, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu oraz krwawienie z pochwy*, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu	często

* częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

krwawienia z pochwy zgłaszano niezbyt często, głównie u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi podczas pierwszych kilku tygodni leczenia, po zamianie aktualnie stosowanego leczenia hormonalnego na anastrozol. Jeśli krwawienie się utrzymuje, należy rozważyć przeprowadzenie dalszych badań diagnostycznych.

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Anastrozol Bluefish]

4.4 Letrozol

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące letrozolu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Letrozole Bluefish® [ChPL Letrozole Bluefish].

Tab. 47. Charakterystyka Produktu Leczniczego Letrozole Bluefish®.

Nazwa międzynarodowa (INN)	letrozole
Opatentowane nazwy handlowe	Letrozole Bluefish®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	inhibitory enzymów (kod ATC: L02B G03A)
Postać	tabletki powlekane
Skład jakościowy i ilościowy	każda tabletki zawiera 2,5 mg letrozolu
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Bluefish Pharmaceuticals AB, Torsgatan 11, 111 23 Stockholm, Szwecja.

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Letrozole Bluefish].

4.4.1 Mechanizm działania

Zahamowanie stymulacji wzrostu guza przez estrogeny jest warunkiem wstępnym odpowiedzi na leczenie w przypadkach, gdy tkanka nowotworowa jest zależna od obecności estrogenów i gdy stosuje się leczenie endokrynologiczne. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają głównie w wyniku działania enzymu aromatazy, który przekształca androgeny nadnerczowe - przede wszystkim androstenedion i testosteron - w estron i estradiol. W związku z tym zatrzymanie biosyntezy estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej może być osiągnięte przez wybiórcze zahamowanie enzymu aromatazy. Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym aromatazę poprzez konkurencyjne wiązanie się z hемом aromatazy-cytochromu P450, co prowadzi do zmniejszenia biosyntezy estrogenu we wszystkich tkankach, w których jest obecny [ChPL Letrozole Bluefish].

U zdrowych kobiet po menopauzie podawanie pojedynczych dawek 0,1, 0,5, i 2,5 mg letrozolu prowadzi do obniżenia stężenia estronu i estradiolu w surowicy o odpowiednio 75-78% i 78% w stosunku do wyjściowych. Maksymalne obniżenie uzyskuje się w ciągu 48-78 h [ChPL Letrozole Bluefish].

U pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi dawki dobowe od 0,1 do 5 mg obniżają stężenia estradiolu, estronu i siarczanu estronu w osoczu o 75-95% w porównaniu do stanu wyjściowego u wszystkich leczonych pacjentek. Przy dawkach 0,5 mg i większych w wielu przypadkach oznaczane wartości stężenia estronu i siarczanu estronu nie sięgają granicy wykrywalności, co wskazuje na większy stopień zahamowania syntezy estrogenów po stosowaniu tych dawek. Zahamowanie syntezy estrogenów utrzymywało się w całym okresie leczenia u wszystkich tych pacjentek [ChPL Letrozole Bluefish].

Letrozol wykazuje dużą specyficzność w hamowaniu aktywności aromatazy. Nie zaobserwowano zaburzenia nadnerczowej produkcji steroidów. Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian stężenia kortyzolu, aldosteronu, 11-deoksykortyzolu, 17-hydroksyprogesteronu i ACTH w osoczu lub aktywności reniny w osoczu wśród pacjentek po

menopauzie leczonych dawką dobową letrozolu od 0,1 do 5 mg. Test stymulacji ACTH wykonany po 6 i 12 tygodniach leczenia dawkami dobowymi 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2,5 i 5 mg nie wskazywał jakiegokolwiek zmniejszenia wytwarzania aldosteronu lub kortyzolu. W związku z tym nie jest konieczna suplementacja glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów [ChPL Letrozole Bluefish].

Nie stwierdzono zmian stężenia androgenów (androstenedionu i testosteronu) w osoczu, u zdrowych kobiet po menopauzie, po podaniu pojedynczych dawek 0,1, 0,5 i 2,5 mg letrozolu ani zmian stężenia androstenedionu w osoczu wśród pacjentek po menopauzie leczonych dawkami dobowymi od 0,1 to 5 mg leku, co wskazuje na to, że blokada biosyntezy estrogenów nie prowadzi do kumulacji prekursorów androgenów. U pacjentek letrozol nie zmienia stężeń LH i FSH w osoczu ani czynności tarczycy ocenianej na podstawie oznaczeń TSH i T₄ oraz testu wychwytu T₃ [ChPL Letrozole Bluefish].

4.4.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie uzupełniające raka piersi z receptorami dla hormonów we wczesnym stadium zaawansowania, u kobiet po menopauzie [ChPL Letrozole Bluefish].

Przedłużenie leczenia uzupełniającego hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat, u kobiet po menopauzie [ChPL Letrozole Bluefish].

Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie [ChPL Letrozole Bluefish].

Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie fizjologicznej lub wywołanej sztucznie, u których nastąpił nawrót lub progresja choroby nowotworowej, a które wcześniej były leczone lekami o działaniu przeciwestrogenowym [ChPL Letrozole Bluefish].

Nie wykazano skuteczności stosowania leku u pacjentek z rakiem piersi bez receptorów dla hormonów [ChPL Letrozole Bluefish].

4.4.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Pacjentki do rosłe i w podeszłym wieku

Zalecana dawka produktu Letrozole Bluefish wynosi 2,5 mg raz na dobę. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentek w podeszłym wieku. W terapii uzupełniającej, leczenie należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu nowotworu. W leczeniu uzupełniającym, doświadczenie kliniczne obejmuje okres 2 lat (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 25 miesięcy). W przedłużeniu leczenia uzupełniającego, doświadczenie kliniczne obejmuje okres 4 lat (mediana czasu trwania leczenia). U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami leczenie produktem Letrozole Bluefish należy prowadzić do czasu pojawienia się dowodów świadczących o wyraźnej progresji procesu nowotworowego [ChPL Letrozole Bluefish].

Dzieci

Nie dotyczy [ChPL Letrozole Bluefish].

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentek z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny wynosi więcej niż 30 ml/min [ChPL Letrozole Bluefish].

Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące dawkowania u pacjentek z niewydolnością nerek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min lub u pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby [ChPL Letrozole Bluefish].

4.4.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stan endokrynologiczny przed menopauzą, ciąża, laktacja [ChPL Letrozole Bluefish].

4.4.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentek, których stan pomenopauzalny wydaje się niejasny, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć stężenie LH, FSH i (lub) estradiolu, aby jednoznacznie określić ich stan menopauzalny [ChPL Letrozole Bluefish].

Nie badano stosowania letrozolu u wystarczającej liczby pacjentek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min. Przed podaniem letrozolu należy dokładnie rozważyć u tych pacjentek potencjalny stosunek ryzyka do korzyści [ChPL Letrozole Bluefish].

Letrozol był badany tylko u ograniczonej liczby pacjentów bez przerzutów nowotworu z różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby: łagodna do umiarkowanej i ciężka niewydolność wątroby. U mężczyzn ochotników, bez choroby nowotworowej, z ciężką niewydolnością wątroby (marskość wątroby, C wg skali Child-Pugh), dostępność leku i okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji zwiększyły się 2-3-krotnie w porównaniu do zdrowych ochotników. Dlatego letrozol, powinien być podawany ostrożnie i po dokładnym rozważeniu potencjalnego stosunku ryzyka do korzyści u takich pacjentek [ChPL Letrozole Bluefish].

Letrozol jest środkiem silnie zmniejszającym stężenie estrogenu. W leczeniu uzupełniającym oraz w przedłużeniu leczenia uzupełniającego, czas obserwacji trwający odpowiednio 30 i 49 miesięcy (mediana) jest niewystarczający do pełnej oceny ryzyka złamań związanego z długotrwałym stosowaniem letrozolu. Kobiety z osteoporozą i (lub) złamaniami w wywiadzie lub też będące w grupie podwyższonego ryzyka osteoporozy powinny mieć obowiązkowo wykonane badanie gęstości kości przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego lub przedłużenia leczenia uzupełniającego, a w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia letrozolem powinny być monitorowane w kierunku rozwoju osteoporozy. Kiedy to właściwe należy wdrożyć i uważnie monitorować stosowne leczenie lub profilaktykę osteoporozy [ChPL Letrozole Bluefish].

Ponieważ tabletki zawierają laktozę, produkt Letrozole Bluefish nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [ChPL Letrozole Bluefish].

4.4.6 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania kliniczne nad interakcjami z cymetydyną i warfaryną wykazały, że podawanie letrozolu równocześnie z tymi lekami nie powoduje wystąpienia istotnych klinicznie interakcji leków. Ponadto, przegląd baz danych z badań klinicznych wykazał brak dowodów, które świadczyłyby o istnieniu istotnych klinicznie interakcji z innymi, powszechnie przepisywanymi lekami [ChPL Letrozole Bluefish].

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania letrozolu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi [ChPL Letrozole Bluefish].

Letrozol hamuje w warunkach in vitro izoenzym 2A6 cytochromu P450 i, umiarkowanie, izoenzym 2C19. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania leków, które są eliminowane głównie przez te izoenzymy i które mają wąski indeks terapeutyczny [ChPL Letrozole Bluefish].

4.4.7 Ciąża i laktacja

Kobiety w okresie okołomenopauzalnym lub rozrodczym

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Letrozole Bluefish lekarz powinien omówić z kobietami, które mogą zajść w ciążę (tj. w okresie okołomenopauzalnym oraz we wczesnym okresie pomenopauzalnym), konieczność wykonania testu ciążowego oraz stosowania skutecznej antykoncepcji, aż do czasu pełnego ustalenia się stanu pomenopauzalnego [ChPL Letrozole Bluefish].

Ciąża

Produkt Letrozole Bluefish jest przeciwwskazany do stosowania podczas ciąży [ChPL Letrozole Bluefish].

Laktacja

Produkt Letrozole Bluefish jest przeciwwskazany do stosowania podczas laktacji [ChPL Letrozole Bluefish].

4.4.8 Działania niepożądane

Letrozol był zazwyczaj dobrze tolerowany we wszystkich badaniach dotyczących leczenia pierwszego i drugiego rzutu zaawansowanego raka piersi oraz leczenia uzupełniające raka piersi we wczesnym stadium. Działania niepożądane wystąpiły u około jednej trzeciej pacjentek z rozsiałym nowotworem leczonych letrozolem, u około 70-75% pacjentek poddanych leczeniu uzupełniającemu (w grupach otrzymujących zarówno letrozol, jak i tamoksyfen) i u około 40% pacjentek poddanych przedłużonemu leczeniu uzupełniającemu (zarówno w grupach otrzymujących letrozol, jak i placebo). Obserwowane działania niepożądane były zwykle łagodne lub umiarkowane. Większość działań niepożądanych (np. uderzenia gorąca) może być przypisana farmakologicznej konsekwencji niedoboru estrogenu [ChPL Letrozole Bluefish].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych były uderzenia gorąca, bóle stawów/nudności i zmęczenie. Wiele reakcji niepożądanych można uznać za naturalne konsekwencjefarmakologiczne niedoboru estrogenu (np. uderzenia gorąca, łysienie i krwawienia z pochwy) [ChPL Letrozole Bluefish].

Po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem, na podstawie mediany czasu obserwacji 28 miesięcy, następujące zdarzenia niepożądane, niezależnie od związku przyczynowego, stwierdzono istotnie częściej w grupie przyjmującej letrozol niż placebo: uderzenia gorąca (50,7% w porównaniu do 44,3%), bóle stawowe/zapalenie stawów (28,5% w porównaniu do 23,2%) i bóle mięśniowe (10,2% w porównaniu do 7,0%). Większość tych zdarzeń niepożądanych obserwowano w pierwszym roku leczenia. Stwierdzono nieistotne statystycznie zwiększenie częstości występowania osteoporozy i złamań kostnych u pacjentek leczonych letrozolem w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo (odpowiednio 7,5% w porównaniu do 6,3% i 6,7% w porównaniu do 5,9%) [ChPL Letrozole Bluefish].

W analizie uwzględniającej najnowsze dane przeprowadzonej po medianie obserwacji trwającej 47 miesięcy dla grupy otrzymującej letrozol i 28 miesięcy dla grupy otrzymującej placebo, następujące zdarzenia niepożądane, bez względu na ich przyczynę, odnotowano istotnie częściej w grupie przyjmującej letrozol niż placebo: uderzenia gorąca (60,3% w porównaniu do 52,6%), bóle stawowe/zapalenie stawów (37,9% w porównaniu do 26,8%) i bóle mięśniowe (15,8% w porównaniu do 8,9%). Większość tych zdarzeń niepożądanych obserwowano w pierwszym roku leczenia. U pacjentek z grupy otrzymującej placebo, u których zmieniono leczenie na letrozol obserwowano podobny wzorzec ogólnych działań niepożądanych. Stwierdzono, w każdym czasie po randomizacji, zwiększenie częstości występowania osteoporozy i złamań kostnych u pacjentek leczonych letrozolem w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo (odpowiednio 12,3% w porównaniu do 7,4% i 10,9% w porównaniu do 7,2%). Po zamianie leczenia na letrozol, w każdym czasie po zamianie leczenia, przypadki nowozdiagnozowanej osteoporozy u 3,6% pacjentek, podczas gdy złamania kości były odnotowane w każdym czasie po zamianie leczenia u 5,1% pacjentek [ChPL Letrozole Bluefish].

W leczeniu uzupełniającym, w każdym czasie po randomizacji odpowiednio w grupie otrzymującej letrozol i w grupie otrzymującej tamoksyfen: incydenty zakrzepowazatorowe (1,5% w porównaniu do 3,2%, $p < 0,001$), dławica piersiowa (0,8% w porównaniu do 0,8%), zawał serca (0,7% w porównaniu do 0,4%) i niewydolność serca (0,9% w porównaniu do 0,4%, $p = 0,006$) [ChPL Letrozole Bluefish].

Następujące działania niepożądane (wymienione w Tab. 48.) zgłaszane były w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu letrozolu do obrotu. Reakcje niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości występowania (najczęstsze działania wymieniono w pierwszej kolejności). Zastosowano następującą skalę [ChPL Letrozole Bluefish]:

- bardzo często: $\geq 10\%$;
- często: od $\geq 1\%$ do $< 10\%$;
- niezbyt często: od $\geq 0,1\%$ do $< 1\%$;
- rzadko: od $\geq 0,01\%$ do $< 0,1\%$;
- bardzo rzadko: $< 0,01\%$, w tym pojedyncze przypadki.

Tab. 48. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia letrozolem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
---------------------------------	-----------------------	----------

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia układu moczowego	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Ból nowotworowy (nie dotyczy leczenia uzupełniającego i przedłużenia leczenia uzupełniającego)	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, zwiększenie łaknienia, hipercholesterolemia	Często
	Obrzęk ogólny	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Często
	Lęk, w tym nerwowość, drażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Często
	Senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, nieprawidłowe odczuwanie bodźców, w tym parestezje i niedoczulica, zaburzenia smaku, udar naczyniowo-mózgowy	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaćma, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatania serca, tachykardia	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowe zapalenie żył, w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i głębokich, nadciśnienie tętnicze, niedokrwienne incydenty sercowe	Niezbyt często
	Zator płuc, zakrzepica tętnicza, udar niedokrwienno mózgu	Rzadko
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, niestrawność, zaparcia, biegunka	Często
	Bóle brzucha, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość w jamie ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Niezbyt często
	Zapalenie wątroby	Nieznane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zwiększona potliwość	Bardzo często
	Łysienie, wysypka, w tym wysypka rumieniowa, grudkowo-krostkowa, łuszczycopodobna i pęcherzykowa	Często
	Świąd, suchość skóry, pokrzywka	Niezbyt często
	Reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, toksyczna martwica naskórka, rumień wielopostaciowy	Nieznane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawowe	Bardzo często

	Bóle mięśniowe, bóle kostne, osteoporoza, złamania kości	Często
	Zapalenie stawów	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększona częstość oddawania moczu	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienie z pochwy, upławy, suchość pochwy, ból piersi	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uderzenia gorąca, zmęczenie, w tym osłabienie	Bardzo często
	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe	Często
	Gorączka, suchość błon śluzowych, zwiększone pragnienie	Niezbyt często
Badania	Zwiększenie masy ciała	Często
	Zmniejszenie masy ciała	Niezbyt często

* częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

krwawienia z pochwy zgłaszano niezbyt często, głównie u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi podczas pierwszych kilku tygodni leczenia, po zamianie aktualnie stosowanego leczenia hormonalnego na anastrozol. Jeśli krwawienie się utrzymuje, należy rozważyć przeprowadzenie dalszych badań diagnostycznych.

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Letrozole Bluefish]

4.5 Eksemestan

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące eksemestanu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Etadron® [ChPL Etadron].

Tab. 49. Charakterystyka Produktu Leczniczego Etadron®.

Nazwa międzynarodowa (INN)	exemestan
Opatentowane nazwy handlowe	Etadron®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	steroidowy inhibitor aromatazy, lek przeciwnowotworowy (kod ATC: L02BG06)
Postać	Tabletka powlekana
Skład jakościowy i ilościowy	Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg eksemestanu
Data dopuszczenia do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 lipca 2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 listopada 2015 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	Pozwolenie nr: 17330
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Etadron].

4.5.1 Mechanizm działania

Eksemestan jest nieodwracalnym steroidowym inhibitorem aromatazy, zbliżonym strukturalnie do naturalnie występującego androstendionu. U kobiet po menopauzie estrogeny są wytwarzane głównie w tkankach obwodowych z androgenów w wyniku ich konwersji z udziałem enzymu aromatazy. Zmniejszenie stężenia estrogenów przez hamowanie aromatazy, stanowi skuteczny i wybiórczy sposób leczenia hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie. U kobiet po menopauzie eksemestan podany doustnie już od dawki 5 mg istotnie zmniejsza stężenie estrogenów w surowicy, powodując maksymalną supresję (>90%) po podaniu w dawce 10-25 mg. W organizmie kobiet po menopauzie z rakiem piersi, leczonych dawką 25 mg na dobę całkowita aromatyzacja uległa zmniejszeniu o 98%.

Eksemestan nie wykazuje żadnej aktywności estrogennej ani progestagenowej. Po podaniu głównie dużych dawek leku obserwowano niewielką aktywność androgenną, związaną prawdopodobnie z działaniem 17-hydro-pochodnej eksemestanu. W badaniach klinicznych, w których podawano eksemestan wielokrotnie w ciągu doby, nie wykazywał on wykrywalnego wpływu na nadnerczową syntezę kortyzolu lub aldosteronu, mierzoną przed i po teście prowokacji ACTH. Świadczy to o wybiórczym działaniu w odniesieniu do innych enzymów uczestniczących w procesie steroidogenezy.

W związku z powyższym nie jest konieczna substytucja glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów. Nawet po małych dawkach eksemestanu obserwowano niezależne od dawki, niewielkie zwiększenie stężeń LH i FSH w surowicy. Dla leków tej

grupy farmakologicznej jest to jednak spodziewane działanie, wynikające prawdopodobnie z pętli sprzężenia zwrotnego na poziomie przysadki, kiedy to zmniejszenie stężenia estrogenów stymuluje wydzielanie gonadotropin, również u kobiet po menopauzie [ChPL Etadron].

4.5.2 Zarejestrowane wskazania

Eksemestan jest wskazany w leczeniu uzupełniającym u kobiet po menopauzie z inwazyjnym wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów estrogenowych po 2-3 latach początkowego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem.

Eksemestan jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po naturalnej lub wywołanej leczeniem menopauzie, u których choroba postępuje po zastosowaniu terapii przeciwestrogenowej. Nie wykazano skuteczności eksemestanu u pacjentek, u których nie wykryto receptorów estrogenowych w komórkach guza [ChPL Etadron].

4.5.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Pacjentki do rósłe oraz w po deszłym wieku

Zalecana dawka eksemestanu to jedna tabletka 25 mg raz na dobę, najlepiej przyjmowana po posiłku. U pacjentek z wczesnym rakiem piersi leczenie eksemestanem należy prowadzić tak, by łączny czas hormonalnego leczenia skojarzonego (tamoksyfen a następnie eksemestan) wynosił 5 lat, bądź też krócej, jeżeli dojdzie do nawrotu guza. U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi leczenie eksemestanem należy kontynuować do czasu stwierdzenia wyraźnej progresji guza. Nie jest wymagana zmiana dawki u pacjentek z niewydolnością wątroby lub nerek.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży [ChPL Etadron].

4.5.4 Przeciwwskazania

Eksemestan jest przeciwwskazany u pacjentek z nadwrażliwością na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników, u kobiet przed menopauzą, jak również u kobiet w ciąży lub karmiących piersią [ChPL Etadron].

4.5.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Eksemestanu nie należy podawać kobietom przed menopauzą. Dlatego gdy jest to konieczne z klinicznego punktu widzenia, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć LH, FSH oraz estradiol, aby upewnić się, że pacjentka jest po menopauzie [ChPL Etadron].

Eksemestan należy stosować ostrożnie u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek [ChPL Etadron].

Eksemestan jest związkiem silnie obniżającym stężenie estrogenów, dlatego też w czasie stosowania zaobserwowano u pacjentek zmniejszenie gęstości mineralnej kości oraz zwiększenie częstości złamań. Podczas rozpoczynania uzupełniającego leczenia eksemestanem, u pacjentek z osteoporozą lub z grupy ryzyka wystąpienia osteoporozy

należy oznaczyć gęstość mineralną kości na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych oraz praktyki. U pacjentek z zaawansowaną chorobą należy indywidualnie oznaczać gęstość mineralną kości (ang. BMD). Chociaż nie są dostępne pełne dane, które potwierdzałyby wpływ leczenia eksemestaniem na utratę gęstości mineralnej kości, należy pacjentki leczone eksemestaniem uważnie monitorować i wdrożyć leczenie lub profilaktykę osteoporozy u pacjentek z grupy ryzyka [ChPL Etadron].

Przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem aromatazy należy rozważyć rutynowe oznaczenie stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu (witamina D3) ze względu na dużą częstość występowania ciężkiego niedoboru u kobiet z wczesnym raka piersi (EBC). Kobiety z niedoborem witaminy D powinny otrzymywać leczenie uzupełniające niedobór tej witaminy [ChPL Etadron].

4.5.6 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Z badań in vitro wynika, że produkt leczniczy jest metabolizowany przez cytochrom P 450 CYP3A4 oraz aldoketoreduktazy i nie hamuje działania żadnego z głównych izoenzymów CYP. W klinicznym badaniu farmakokinetyki produktu leczniczego, wybiórcze hamowanie CYP3A4 przez ketokonazol nie wywarło istotnego wpływu na farmakokinetykę eksemestanu [ChPL Etadron].

W badaniach interakcji z ryfampicyną, silnym induktorem izoenzymu CYP450, jej zastosowanie w dawce 600 mg na dobę jednocześnie z pojedynczą dawką 25 mg eksemestanu doprowadziło do zmniejszenia wartości AUC tego ostatniego o 54%, a C_{max} o 41 %. Chociaż nie oceniono znaczenia klinicznego powyższej interakcji, równoczesne podawanie takich leków jak ryfampicyną, leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina i karbamazepina), leków ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) o stwierdzonym działaniu indukującym izoenzym CYP3A4, może powodować zmniejszenie skuteczności eksemestanu [ChPL Etadron].

Należy zachować ostrożność stosując eksemestan równocześnie z lekami, które są metabolizowane za pośrednictwem izoenzymu CYP 3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny. Nie ma doświadczenia klinicznego z jednoczesnym stosowaniem eksemestanu z innymi lekami przeciwnowotworowymi [ChPL Etadron].

Eksemestanu nie należy stosować jednocześnie z lekami zawierającymi estrogeny, ponieważ mogą osłabić jego działanie farmakologiczne [ChPL Etadron].

4.5.7 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak danych klinicznych na temat stosowania eksemestanu podczas ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na zdolność do rozrodu. Dlatego też stosowanie eksemestanu jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eksemestan przenika do mleka kobiecego. Eksemestanu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Kobiety w okresie okołomenopauzalnym lub mogące zajść w ciążę

Lekarz prowadzący musi omówić konieczność stosowania odpowiednich metod antykoncepcji u kobiet, które mogą zajść w ciążę, w tym kobiet w okresie okołomenopauzalnym lub kobiet, które niedawno przeszły menopauzę, dopóki ich stan pomenopauzalny nie zostanie całkowicie potwierdzony [ChPL Etadron].

4.5.8 Działania niepożądane

We wszystkich badaniach klinicznych eksemestan w dawce standardowej 25 mg/dobę był zazwyczaj dobrze tolerowany, a występujące działania niepożądane były łagodne do umiarkowanych. Współczynnik przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych u pacjentek z wczesnym rakiem piersi, otrzymujących leczenie uzupełniające eksemestaniem po początkowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem wynosił 7,4%. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: uderzenia gorąca (22%), bóle stawów (18%) i zmęczenie (16%). Współczynnik przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi wynosił 2,8%. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: uderzenia gorąca (14%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych można przypisać zmniejszeniu stężenia estrogenów (np. uderzenia gorąca) [ChPL Etadron].

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono poniżej wg klasyfikacji układów i narządów oraz zgodnie z częstością występowania (por. Tab. 50). Częstość występowania jest zdefiniowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10000$) oraz nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) [ChPL Etadron].

Tab. 50. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia eksemestaniem (Etadron®).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia [#]	bardzo często
	Trombocytopenia [#]	często
	Zmniejszenie liczby limfocytów [#]	nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	często
Zaburzenia psychiczne	Bezsennaść, depresja	bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zawroty głowy	bardzo często
	Zespół cieśni nadgarstka, parestezje	często
	Senność	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha, nudności	bardzo często

	Wymioty, zaparcia, dyspepsja, biegunka	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	bardzo często
	Zapalenie wątroby ^a , zapalenie wątroby z cholestazą ^a	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zwiększone pocenie	bardzo często
	Wysypka, wysypka, pokrzywka, świąd	często
	Ostra uogólniona osutka krostkowa ^a	rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów i bóle kostno-mięśniowe*	bardzo często
	Osteoporoza, złamania kości	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie nadmiernego zmęczenia, ból	bardzo często
	Obrzęki obwodowe, osłabienie	często

* W tym: bóle stawowe, rzadziej bóle kończyn, choroba zwyrodnieniowa stawów, bóle kręgosłupa, zapalenie stawów, bóle mięśniowe i sztywność stawów.

^a U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi rzadko stwierdzano trombocytopenię i leukopenię. U około 20% pacjentek otrzymujących eksemestan sporadycznie obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów we krwi, szczególnie nasilone u osób z limfopenią występującą przed leczeniem. Średnia liczba limfocytów u tych pacjentek nie zmieniała się jednak znacząco w czasie i nie odnotowano też zwiększenia częstości współwystępujących zakażeń wirusowych. Tego typu działań nie obserwowano w badaniach z udziałem pacjentek leczonych we wczesnych stadiach rozwoju raka piersi.

^a Częstość oznaczona według reguły 3/X.

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Etadron]

4.6 Fulwestrant

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące fulwestrantu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Faslodex® [ChPL Faslodex].

Tab. 51. Charakterystyka Produktu Leczniczego Faslo dex®.

Nazwa międzynarodowa (INN)	fulwestran tum
Opatentowane nazwy handlowe	Faslodex®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	L02BA03
Postać	roztwór do wstrzykiwań
Skład jakościowy i ilościowy	Jedna ampułkostrzykawka zawiera 250 mg fulwestrantu w 5 ml roztworu.
Data dopuszczenia do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 marca 2004. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 marca 2009
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/03/269/001 EU/1/03/269/002
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, SK10 2NA Wielka Brytania

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Faslodex]

4.6.1 Mechanizm działania

Fulwestrant jest kompetycyjnym antagonistą receptora estrogenowego, wykazując porównywalne z estradiolem powinowactwo. Fulwestrant blokuje troficzne działanie estrogenów nie wykazując nawet częściowego (estrogenopodobnego) działania agonistycznego. Mechanizm działania polega na zmniejszeniu ilości (ang. *down-regulation*) białka receptorowego receptora estrogenowego [ChPL Faslodex].

W badaniach klinicznych, u kobiet po menopauzie, z pierwotnym rakiem piersi, stwierdzono, że fulwestrant w porównaniu z placebo znacząco zmniejszał ilość (ang. *down-regulation*) białka receptora estrogenowego w guzach zawierających receptory estrogenowe (ER). Stwierdzono także, że w znaczącym stopniu zmniejszyła się ekspresja receptora progesteronowego, co potwierdza brak wewnętrznej aktywności estrogenowej. W przypadku leczenia neoadjuwantowego guzów piersi u kobiet po menopauzie wykazano także, że fulwestrant w dawce 500 mg w większym stopniu ogranicza ekspresję receptora estrogenowego i markera proliferacji Ki67 niż fulwestrant w dawce 250 mg [ChPL Faslodex].

4.6.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt Faslodex jest wskazany:

- w monoterapii do leczenia raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie [ChPL Faslodex]:
 - wcześniej nieleczonych terapią hormonalną lub
 - z nawrotem choroby podczas lub po zakończeniu leczenia uzupełniającego lekiem z grupy antyestrogenów lub, gdy nastąpiła progresja choroby podczas leczenia lekiem z grupy antyestrogenów.
- w skojarzeniu z palbocyklibem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka piersi z obecnością receptorów HR, bez nadmiernej ekspresji receptora HER2 u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne.

U kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym leczenie skojarzone z 119djuwantowym119 należy stosować jednocześnie z LHRH [ChPL Faslodex].

4.6.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Dorośle pacjentki (także starsze pacjentki)

Zalecana dawka leku to 500 mg, podawana w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki [ChPL Faslodex].

Gdy Faslodex jest stosowany w skojarzeniu z palbocyklibem, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego palbocyklibu [ChPL Faslodex].

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem leczniczym Faslodex z palbocyklibem i przez cały czas jego trwania pacjentki w wieku przed- i okołomenopauzalnym powinny otrzymywać leczenie agonistami LHRH zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką kliniczną [ChPL Faslodex].

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki produktu u pacjentek z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min) i bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), dlatego zaleca się ostrożność podczas stosowania w tej grupie pacjentek [ChPL Faslodex].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawki produktu u pacjentek z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednak u tej grupy pacjentek produkt Faslodex należy stosować ostrożnie ze względu na możliwość zwiększenia ekspozycji na fulwestrant. Brak danych dotyczących stosowania produktu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby [ChPL Faslodex].

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania produktu Faslodex u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat nie zostały ustalone [ChPL Faslodex].

Sposób podawania

Lek Faslodex należy podawać powoli (czas jednego wstrzyknięcia 1-2 minuty), domięśniowo w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 5 ml, każde w inny pośladek (miejsce na pośladku).

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Faslodex w górnoboczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego [ChPL Faslodex].

4.6.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [ChPL Faslodex].

Ciąża i okres karmienia piersią [ChPL Faslodex].

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby [ChPL Faslodex].

4.6.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Faslodex należy stosować ostrożnie u pacjentek z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby [ChPL Faslodex].

Produkt Faslodex należy stosować ostrożnie u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) [ChPL Faslodex].

Ze względu na domięśniową drogę podania, produkt Faslodex należy stosować ostrożnie u pacjentek ze skazą krwotoczną, trombocytopenią lub u pacjentek stosujących leki przeciwzakrzepowe [ChPL Faslodex].

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi często występują zaburzenia zatorowo-zakrzepowe [ChPL Faslodex].

Zaburzenia te obserwowano także u pacjentek w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Faslodex. Należy wziąć to pod uwagę stosując produkt Faslodex u pacjentek z grupy ryzyka [ChPL Faslodex].

W związku ze wstrzyknięciem produktu Faslodex zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia takie jak rwa kulszowa, nerwoból, ból neuropatyczny i neuropatia obwodowa. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Faslodex w górnoboczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego [ChPL Faslodex].

Brak jest danych dotyczących odległych skutków działania fulwestrantu na kości. W związku z mechanizmem działania fulwestrantu istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia osteoporozy [ChPL Faslodex].

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Faslodex (podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z palbocyklibem) u pacjentek z masywnymi przerzutami do narządów miękkich [ChPL Faslodex].

Gdy Faslodex jest stosowany w skojarzeniu z palbocyklibem, należy zapoznać się także z Charakterystyką Produktu Leczniczego palbocyklibu [ChPL Faslodex].

Interakcje z testami przeciwciał estradiolu

Ze względu na podobieństwo struktury fulwestrantu i estradiolu, fulwestrant może oddziaływać z testami wykrywającymi poziom estradiolu opartymi na przeciwciałach oraz może powodować fałszywie wysoki poziom estradiolu [ChPL Faslodex].

Dzieci i młodzież

Produkt Faslodex nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ponieważ nie zostało ustalone bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u tej grupy pacjentów [ChPL Faslodex].

4.6.6 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki badania klinicznego nad interakcją z midazolamem (substratem CYP 3A4) wykazują, że fulwestrant nie wpływa hamująco na CYP 3A4. W przeprowadzonych badaniach klinicznych nad interakcją z ryfampicyną (działa pobudzająco na CYP 3A4) i ketokonazolem (działa hamująco na CYP 3A4), nie stwierdzono istotnej klinicznie zmiany klirensu fulwestrantu. W związku z powyższym nie ma konieczności zmiany dawki fulwestrantu, jeśli jest on stosowany jednocześnie z innymi lekami o działaniu hamującym lub pobudzającym aktywność CYP 3A4 [ChPL Faslodex].

4.6.7 Ciąża i laktacja

Kobiety w wieku rozrodczym

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny być poinformowane o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji w trakcie leczenia [ChPL Faslodex].

Ciąża

Produkt Faslodex jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży. W badaniach na szczurach i królikach wykazano, że fulwestrant po podaniu pojedynczej dawki domięśniowej przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym zwiększoną liczbę nieprawidłowości i zgonów płodów. Jeśli podczas stosowania produktu

Faslodex zostanie stwierdzona ciąża, pacjentkę należy niezwłocznie poinformować o potencjalnym ryzyku uszkodzenia płodu i utraty ciąży [ChPL Faslodex].

Karmienie piersią

W przypadku konieczności rozpoczęcia leczenia fulwestranem należy przerwać karmienie piersią. Fulwestrant przenika do mleka karmiących samic szczura. Nie wiadomo, czy fulwestrant przenika do mleka kobiet karmiących. W związku z możliwością wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u karmionego piersią dziecka, którego matka jest leczona fulwestranem, stosowanie leku w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane [ChPL Faslodex].

Płodność

Nie badano wpływu stosowania produktu Faslodex na płodność u ludzi [ChPL Faslodex].

4.6.8 Działania niepożądane

Pośmowanie profilu bezpieczeństwa

Monoterapia

W tym punkcie przedstawiono informacje dotyczące wszystkich działań niepożądanych, uzyskane podczas badań klinicznych, stosowania klinicznego po rejestracji produktu lub pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych. W zbiorczej grupie danych dotyczących stosowania fulwestrantu w monoterapii, do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały odczyny w miejscu podania leku, astenia, nudności i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna) [ChPL Faslodex].

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych podane w Tab. 52. Zostały zdefiniowane w oparciu o zbiorcze analizy bezpieczeństwa stosowania w grupie terapeutycznej Faslodex 500 mg w badaniach porównujących produkt Faslodex 500 mg z produktem Faslodex 250 mg [CONFIRM (badanie D6997C00002), FINDER 1 (badanie D6997C00004), FINDER 2 (badanie D6997C00006), NEWEST (badanie D6997C00003)] lub tylko z badania FALCON (badanie D699BC00001), w którym porównywano Faslodex 500 mg z anastrozolem 1 mg. W przypadku różnic w częstości występowania między zbiorczą analizą bezpieczeństwa a badaniem FALCON, przedstawiono największą częstość występowania. Częstości wymienione w Tabeli 1 są podane w oparciu o wszystkie zgłoszone incydenty niezależnie od oceny związku przyczynowo-skutkowego przez badacza. Mediana czasu trwania leczenia fulwestranem w dawce 500 mg dla zbiorczej grupy danych (w tym w badaniach wymienionych wyżej i w badaniu FALCON) wyniosła 6,5 miesiąca [ChPL Faslodex].

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z częstością ich występowania w poszczególnych układach. Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione według zmniejszającego się nasilenia [ChPL Faslodex].

Tab. 52. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentek leczonych produktem Faslodex.

Działania niepożądane zgodnie z częstością ich występowania w poszczególnych układach		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dróg moczowych.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Zmniejszenie liczby płytek krwi*
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	Reakcje nadwrażliwości*
	Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Anoreksja [#]
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Uderzenia gorąca*
	Często	Żyłna choroba zakrzepowozatorowa [#]
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Wymioty, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT, fosfataza zasadowa) [#]
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny [#]
	Niezbyt często	Niewydolność wątroby [^] [^] , zapalenie wątroby [^] , zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) [^]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe i stawów ⁵
	Często	Bóle pleców [#]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Krwawienia z pochwy*
	Niezbyt często	Kandydoza pochwy [^] , obfite białe upławy [^]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Astenia [#] , reakcje w miejscu podania [^]
	Często	Neuropatia obwodowa*, rwa kulszowa*
	Niezbyt często	Krwotok z miejsca podania [^] , krwiak w miejscu podania [^] , nerwoból [^]

* Kategoria częstości różni się między danymi ze zbiorczej analizy bezpieczeństwa a badaniem FALCON.

[#] Dotyczy działań niepożądanych, dla których dokładny zakres udziału produktu Faslodex nie może być określony z powodu istnienia choroby podstawowej.

[^] Zdarzenia nie obserwowano podczas dużych badań klinicznych (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Częstość występowania zdarzenia obliczono przyjmując górną granicę 95% przedziału ufności dla estymacji w punkcie. Uzyskano wartość 3/560 (gdzie 560 to liczba pacjentów w dużych badaniach klinicznych), co odpowiada przedziałowi „niezbyt często” dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

⁴Tego działania niepożądanego nie obserwowano w badaniu FALCON.

⁵Obejmuje: ból stawów i rzadziej bóle mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni oraz ból kończyny.

⁶Termin reakcje w miejscu podania nie obejmuje terminów krwotok z miejsca podania, krwiak w miejscu podania, rwa kulszowa, nerwoból[^], neuropatia obwodowa.

ALAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; GGTP - gamma-glutamylotranspeptydaza

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Faslodex].

5 Oceniane punkty końcowe

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce choro-bowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądaną przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych dla wybranych schorzeń onkologicznych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *progression-free survival*, PFS).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP).

Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 miesiącu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz kliniczne uwarunkowania pozyskania danych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe

- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- odpowiedź klinicznie istotna (CBR),
- odpowiedź na leczenie (ORR),
- odpowiedź całkowita (CR),
- częściowa odpowiedź (PR),

- stabilizacja choroby (SD),
- progresja choroby (PD),
- odsetek kontroli choroby (DCR),
- czas trwania odpowiedzi,
- jakość życia pacjentów.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenie niepożądane,
- poważne zdarzenie niepożądane,
- zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
- przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Schemat PICOS

W wyniku przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego ustalono następujący schemat PICOS - por. Tab. 53.

Tab. 53. Schemat PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	pacjentki z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub lokalnie nawrotowym rakiem piersi, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego, bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi.
Interwencja (I)	abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy
Komparatory (C)	Komparatory główne: <ul style="list-style-type: none"> • tamoksyfen • niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol) Komparatory dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> • steroidowe inhibitory aromatazy (eksemestan) • fulwestrant
Punkty końcowe (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji, • przeżycie całkowite, • odpowiedź klinicznie istotna, • odpowiedź na leczenie, • odpowiedź całkowita, • częściowa odpowiedź, • stabilizacja choroby, • progresja choroby, • odsetek kontroli choroby, • czas trwania odpowiedzi, • jakość życia pacjentów. Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenie niepożądane, • poważne zdarzenie niepożądane, • zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, • zgon z dowolnej przyczyny, • przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, • przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego.
Typ badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe, analiza bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez

W ramach analizy klinicznej należy przeprowadzić przegląd systematyczny opierając się na powyższym schemacie PICOS. Należy poszukiwać badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami, a w przypadku braku takich badań konieczne będzie przeprowadzenie porównań pośrednich (poprzez wspólny komparator) - wstępne wyniki sugerują konieczność porównań poprzez inhibitory aromatazy (anastrozol lub letrozol). Należy pamiętać, że porównania pośrednie obarczone są większym błędem niż badania bezpośrednio. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa należy przeprowadzić co najmniej dla punktów końcowych wskazanych w PICOS.

Analizę ekonomiczną, zgodnie z wymogami formalnymi, należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ + pacjent). Dobór techniki analitycznej dla przeprowadzenia analizy ekonomicznej należy wybrać zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej.

W ramach analizy wpływu na budżet należy oszacować wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji preparatu abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji HER2, miejscowo zaawansowanego raka piersi lub z przerzutami, u pacjentów nie poddanych wcześniejszemu leczeniu systemowemu w zaawansowanym raku piersi. Analizę kosztów terapii abemacyklibem należy przeprowadzić na tle kosztów wybranych komparatorów stosowanych w hormonoterapii.

7 Aneks 1. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji

Jakość naukowych dowodów:

- I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją.
- II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru).
- III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.
- IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.

Kategorie rekomendacji:

- A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce.
- B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.
- C – Wskazania określone indywidualnie [PTOK 2018].

8 Aneks 2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.

Tab. 54. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Czas obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
anastrozol									
Anastrozol Bluefish, tabl. Powl., 1 mg	28 szt.	05909990802432	2016-05-01	3 lata	45,36	47,63	53,10	bezpłatny do limitu	3,48
Anastrozol Teva, tabl. Powl., 1 mg	28 szt.	05909991324315	2017-09-01	5 lat	37,80	39,69	48,64	bezpłatny do limitu	0,00
Anastrozol Teva, tabl. Powl., 1 mg	28 szt.	05909991291242	2017-01-01	3 lata	41,04	43,09	52,04	bezpłatny do limitu	0,00
Anastrozol Teva, tabl. Powl., 1 mg	28 szt.	05909990082162	2016-05-01	3 lata	47,52	49,90	53,10	bezpłatny do limitu	5,75
Anastrozol Teva, tabl. Powl., 1 mg	28 szt.	05909991251529	2016-05-01	3 lata	48,60	51,03	53,10	bezpłatny do limitu	6,88
Apo-Nastrol, tabl. Powl., 1 mg	28 szt.	05909990802050	<1>2016-05-01/<2>2016-09-01	3 lata	58,86	61,80	53,10	bezpłatny do limitu	17,65
Arimidex, tabl. Powl., 1 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990756711	2019-01-01	3 lata	70,33	73,85	53,10	bezpłatny do limitu	29,70
Atrozol, tabl. Powl., 1 mg	28 szt. (1 poj.po 28 szt.)	05909991090029	<1>2019-01-01/<2>2016-05-01	3 lata	48,38	50,80	53,10	bezpłatny do limitu	6,65
Egistrozol, tabl. Powl., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	05909990082148	2019-01-01	3 lata	51,62	54,20	53,10	bezpłatny do limitu	10,06
eksemestan									
Etadron, tabl.	30 szt.	05909990798094	2017-03-01	3 lata	64,58	67,81	56,89	bezpłatny do	20,18

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Ckies obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Powl., 25 mg								limitu	
Glandex, tabl. Powl., 25 mg	30 szt.	05909990812202	2016-05-01	3 lata	75,60	79,38	56,89	bezpłatny do limitu	31,75
Symex, tabletki drażowane, 25 mg	30 tabl.	05909991335489	2018-09-01	3 lata	62,76	65,90	56,89	bezpłatny do limitu	18,27
goserelina									
Reseligo, implant w amp.-strz., 10,8 mg	1 szt.	05909991256210	2016-07-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	491,11	515,67	540,46	ryczałt	8,96
Reseligo, implant w amp.-strz., 3,6 mg	1 szt.	05909991256197	<1>2018-07-01/<2>2016-07-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	156,00	163,80	180,40	ryczałt	3,20
Reseligo, implant w amp.-strz., 3,6 mg	1 szt.	05909991256197	<1>2018-07-01/<2>2016-07-01	3 lata	156,00	163,80	180,40	ryczałt	3,20
Xanderla, implant w amp.-strz., 3,6 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335564	2018-03-01 - dla kolumny M, 2018-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	155,95	163,75	180,35	ryczałt	3,20
Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10,8 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335595	2018-03-01 - dla kolumny M, 2018-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	467,86	491,25	516,04	ryczałt	8,96
Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	1 amp.-strz.	05909990082315	<1>2018-07-01/<2>2019-01-01 - dla kolumny M, 2017-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	232,20	243,81	180,40	ryczałt	83,21
Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	1 amp.-strz.	05909990082315	<1>2018-07-01/<2>2019-01-01	3 lata	232,20	243,81	180,40	ryczałt	83,21
Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg	1 amp.-strz.	05909990783212	2019-01-01 - dla kolumny M, 2017-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	773,63	812,31	541,20	ryczałt	304,86
letrozol									
Aromek, tabl. Powl., 2,5 mg	30 szt.	05909991060718	<1>2019-01-01/<2>2016-11-01	3 lata	45,36	47,63	56,89	bezpłatny do limitu	0,00
Clarzole, tabl.	30 szt.	05909990799923	2019-03-01	3 lata	50,76	53,30	56,89	bezpłatny do	5,67

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Powł., 2,5 mg								limitu	
Etruzil, tabl. Powł., 2,5 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990710201	<1>2019-01-01/<2>2016-09-01	3 lata	54,54	57,27	56,89	bezpłatny do limitu	9,64
Lametta, tabl. Powł., 2,5 mg	30 szt.	05909991061111	<1>2019-01-01/<2>2017-01-01	3 lata	49,14	51,60	56,89	bezpłatny do limitu	3,97
Letrozole Apotex, tabl. Powł., 2,5 mg	30 szt.	05909990908608	2017-03-01	3 lata	52,49	55,11	56,89	bezpłatny do limitu	7,48
Letrozole Bluefish, tabl. Powł., 2,5 mg	30 szt.	05909990794683	2016-05-01	3 lata	48,60	51,03	56,89	bezpłatny do limitu	3,40
Lortanda, tabl. Powł., 2,5 mg	30 szt.	05909991039158	2017-05-01	3 lata	50,22	52,73	56,89	bezpłatny do limitu	5,10
Symletrol, tabl. Powł., 2,5 mg	30 szt.	05909990956395	2017-01-01	3 lata	47,41	49,78	56,89	bezpłatny do limitu	2,15
tamoksyfen									
Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990127412	2019-01-01	3 lata	14,58	15,31	13,94	bezpłatny do limitu	4,94
Tamoxifen Sandoz, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990331017	2019-01-01	3 lata	9,83	10,32	13,89	bezpłatny do limitu	0,00
Tamoxifen-EGS, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990775316	2019-01-01	3 lata	9,88	10,37	13,94	bezpłatny do limitu	0,00

CHB – cena hurtowa brutto; LF – wysokość limitu finansowania; PLN – polski złoty; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania.

Tab. 55. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
fulwestrant									
Fasodex, roztwór do wstrzykiwań,	2 amp.-strz. po 5 ml + 2 igły z	05909990768875	2016-07-01	3 lata	2700,00	2835,00	2835,00	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
250 mg/5 ml	syst.ost.								
cisplatyna									
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fid. a 100 ml	05909990958535	2018-03-01	3 lata	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fid. po 10 ml	05909990958481	2016-11-01	3 lata	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fid. po 50 ml	05909990958504	2016-11-01	3 lata	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fid. A 10 ml	05909990838745	2018-03-01	3 lata	6,26	6,57	6,57	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fid. A 100 ml	05909990894772	2018-03-01	3 lata	62,64	65,77	65,77	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fid. A 50 ml	05909990838769	2018-03-01	3 lata	31,32	32,89	32,89	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fid. po 25 ml	05909990838752	2016-07-01	3 lata	17,28	18,14	18,14	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
cyklofosfamid									
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fidl .po 75 ml	05909990241019	2019-01-01	3 lata	54,96	57,71	57,71	bezpłatny	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fidl .po 10 ml	05909990240913	2019-01-01	3 lata	14,58	15,31	11,54	bezpłatny	0
Endoxan, tabl. Drazowane, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990240814	2019-01-01	3 lata	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	0
cytarabina									
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fidl .po 5 ml	05909990640188	2019-01-01	3 lata	8,42	8,84	8,84	bezpłatny	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fidl .po 10 ml	05909990181216	2019-01-01	3 lata	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fidl .po 20 ml	05909990181223	2019-01-01	3 lata	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fidl .po 40 ml	05909990624935	2019-01-01	3 lata	168,48	176,90	176,90	bezpłatny	0
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fidl. z prosz.	05909990314614	2019-01-01	3 lata	83,16	87,32	87,32	bezpłatny	0
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fidl. z prosz. + 1 amp. z rozp.	05909990154715	2016-07-01	3 lata	11,03	11,58	11,58	bezpłatny	0
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do	1 fidl. z prosz. (+ rozp.)	05909990314515	2019-01-01	3 lata	41,77	43,86	43,86	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
wstrzykiwań, 500 mg									
DepoCyte, zawieszka do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol .po 5 ml	05909990219278	2016-07-01	3 lata	6318,00	6633,90	6633,90	bezpłatny	0
docetaksel									
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol .po 16 ml	05909990850280	2016-07-01	3 lata	475,20	498,96	498,96	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol .po 2 ml	05909990777006	2016-07-01	3 lata	59,40	62,37	62,37	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol .po 8 ml	05909990777020	2016-07-01	3 lata	237,60	249,48	249,48	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol .po 1 ml	05909990994557	2017-03-01	3 lata	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol .po 4 ml	05909990994564	2017-03-01	3 lata	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol .po 8 ml	05909990994601	2017-03-01	3 lata	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0
doksorubicyna									
Adriblastina PFS, roztwór do	1 fiol .po 25 ml	05909990471027	2019-01-01	3 lata	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Czas obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
wstrzykiwań, 2 mg/ml									
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fid. po 5 ml	05909990471010	2016-07-01	3 lata	10,93	11,48	11,48	bezpłatny	0
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fid. po 10 ml	05909990983018	2016-05-01	3 lata	1836,00	1927,80	1927,80	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fid. po 5 ml	05909990429011	2016-07-01	3 lata	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fid. po 50 ml	05909990614837	2016-07-01	3 lata	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fid. po 100 ml	05909990614844	2016-07-01	3 lata	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fid. po 25 ml	05909990429028	2016-07-01	3 lata	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fid. A 25 ml	05909990851393	2018-03-01	3 lata	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fid. po 10 ml	05909991030599	2016-07-01	3 lata	16,20	17,01	17,01	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Czas obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
infuzji, 2 mg/ml									
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	2016-07-01	3 lata	120,96	127,01	127,01	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	2019-03-01	3 lata	6,70	7,04	7,04	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	2018-11-01	3 lata	61,56	64,64	64,64	bezpłatny	0
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. Po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest.po 1 fiol. Dla każdego z 3 komponentów)	05909990213559	<1>2016-07-01/<2>2018-01-01	3 lata	4212,00	4422,60	4422,60	bezpłatny	0
epirubicyna									
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	2019-01-01	3 lata	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	2019-01-01	3 lata	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Czas obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
infuzji, 100 mg									
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 100 ml	05909991104344	2019-01-01	3 lata	540,00	567,00	567,00	bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. po 25 ml	05909991104320	2019-01-01	3 lata	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. A 100 ml	05909990796403	2018-03-01	3 lata	328,32	344,74	344,74	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. A 25 ml	05909990796397	2018-03-01	3 lata	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. A 5 ml	05909990796373	2018-03-01	3 lata	16,42	17,24	17,24	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990796380	2016-07-01	3 lata	43,20	45,36	45,36	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909991029869	2016-07-01	3 lata	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
Farnorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909990752515	2019-01-01	3 lata	128,50	134,93	134,93	bezpłatny	0
etopozyd									
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol. po 5 ml	05909990776115	2016-07-01	3 lata	20,52	21,55	21,55	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Czas obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
infuzji, 100 mg									
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 10 ml	05909990776214	2016-07-01	3 lata	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. po 20 ml	05909990776313	2016-07-01	3 lata	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. po 2,5 ml	05909990776016	2016-07-01	3 lata	12,31	12,93	12,93	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909991233297	2016-05-01	3 lata	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 12,5 ml	05909991198138	2017-03-01	3 lata	28,08	29,48	29,48	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05909991233303	2016-05-01	3 lata	60,48	63,50	63,50	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909991198121	2017-03-01	3 lata	11,88	12,47	12,47	bezpłatny	0
fluorouracyl									
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i	1 fiol. po 20 ml	05909990450633	2016-07-01	3 lata	14,57	15,30	15,30	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
infuzji, 1000 mg									
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fid. po 100 ml	05909990336258	2019-01-01	3 lata	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fid. po 20 ml	05909990477913	2019-01-01	3 lata	14,47	15,19	15,19	bezpłatny	0
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fid. po 10 ml	05909990477814	2019-01-01	3 lata	7,56	7,94	7,94	bezpłatny	0
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fid. po 100 ml	05909990478019	2019-01-01	3 lata	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fid. A 10 ml	05909990774784	2018-03-01	3 lata	6,05	6,35	6,35	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fid. A 100 ml	05909990774807	2018-03-01	3 lata	60,48	63,50	63,50	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fid. A 20 ml	05909990774791	2018-03-01	3 lata	12,10	12,71	12,71	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fid. A 5 ml	05909990774777	2018-03-01	3 lata	3,02	3,17	3,17	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań	1 fid. po 50 ml	05909990900961	2016-07-01	3 lata	29,16	30,62	30,62	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
lub infuzji, 50 mg/ml									
gemcytabina									
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. O poj. 10 ml (200 mg)	05909990775200	2016-07-01	3 lata	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. O poj. 50 ml (1000 mg)	05909990775224	2016-07-01	3 lata	67,50	70,88	70,88	bezpłatny	0
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. po 2000 mg	05909990818143	2016-07-01	3 lata	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990976089	2019-01-01	3 lata	81,00	85,05	85,05	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990976096	2016-07-01	3 lata	118,80	124,74	124,74	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	05909990976072	2019-01-01	3 lata	17,82	18,71	18,71	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05909990976102	2019-01-01	3 lata	162,00	170,10	170,10	bezpłatny	0
Gemsol,	1 fiol. po 25 ml	05909990871032	2019-01-01	3 lata	102,60	107,73	107,73	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg									
Gemzol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fid. po 5 ml	05909990870998	2019-01-01	3 lata	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
Gemzol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fid. po 50 ml	05909990871049	2019-01-01	3 lata	205,20	215,46	215,46	bezpłatny	0
ifosfamid									
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fid.	05909990241118	2016-07-01	3 lata	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fid.	05909990241217	2016-07-01	3 lata	217,62	228,50	228,50	bezpłatny	
kapecytabina									
Capecitabine Accord, tabl. Powł., 150 mg	60 szt.	05055565707531	<1>2019-03-01/<2>2018-09-01/<3>2018-01-01	<1>3 lata/<2><3>2 lata	74,52	78,25	68,04	bezpłatny	0
Capecitabine Accord, tabl. Powł., 300 mg	60 szt.	05055565709153	<1>2019-03-01/<2>2018-09-01/<3>2018-01-01	<1>3 lata/<2><3>2 lata	149,04	156,49	136,08	bezpłatny	0
Capecitabine Accord, tabl. Powł., 500 mg	120 szt.	05055565707548	<1>2019-03-01/<2>2018-09-01/<3>2018-01-01	<1>3 lata/<2><3>2 lata	432,00	453,60	453,60	bezpłatny	0
Capecitabine Glenmark, tabl. Powł., 150 mg	60 szt.	05909991004736	<1>2019-03-01/<2>2018-09-01/<3>2018-01-01	<1>3 lata/<2><3>2 lata	75,49	79,26	68,04	bezpłatny	0
Capecitabine Glenmark, tabl. Powł., 500 mg	120 szt.	05909991004699	<1>2019-03-01/<2>2018-09-01/<3>2018-01-01	<1>3 lata/<2><3>2 lata	503,28	528,44	453,60	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Czas obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Ecansya, tabl. Powl., 150 mg	60 tabl.	05909991011079	<1>2019-03-01/<2>2018-09-01/<3>2018-01-01	<1>3 lata/<2><3>2 lata	113,40	119,07	68,04	bezpłatny	0
Ecansya, tabl. Powl., 500 mg	120 tabl.	05909991011239	<1>2019-03-01/<2>2018-09-01/<3>2018-01-01	<1>3 lata/<2><3>2 lata	756,00	793,80	453,60	bezpłatny	0
Symioda, tabl. Powl., 150 mg	60 szt.	05909991000448	<1>2016-05-01/<2>2018-09-01/<3>2018-01-01	<1>3 lata/<2><3>2 lata	81,00	85,05	68,04	bezpłatny	0
Xeloda, tabl. Powl., 150 mg	60 szt.	05909990893416	<1>2016-07-01/<2>2018-09-01/<3>2018-01-01	<1>3 lata/<2><3>2 lata	129,60	136,08	68,04	bezpłatny	0
Xeloda, tabl. Powl., 500 mg	120 szt.	05909990893515	<1>2016-07-01/<2>2018-09-01/<3>2018-01-01	<1>3 lata/<2><3>2 lata	864,00	907,20	453,60	bezpłatny	0
karboplatyna									
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fid. Po 100 ml	05909990816194	2018-05-01	3lata	260,28	273,29	273,29	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fid. Po 15 ml	05909990816163	2018-05-01	3lata	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fid. Po 45 ml	05909990816170	2018-05-01	3lata	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fid. Po 5 ml	05909990816156	2018-05-01	3lata	18,25	19,16	19,16	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fid. Po 60 ml	05909990816187	2018-05-01	3lata	173,88	182,57	182,57	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Ciśes obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
infuzji, 10 mg/ml									
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fid. 5 ml	05909990450015	2017-09-01	5 lat	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fid. po 15 ml	05909990450022	2019-01-01	3 lata	45,90	48,20	48,20	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fid. po 45 ml	05909990450039	2019-01-01	3 lata	139,32	146,29	146,29	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fid. po 60 ml	05909990662753	2019-01-01	3 lata	186,84	196,18	196,18	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fid. A 15 ml	05909990776733	2018-03-01	3 lata	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fid. A 45 ml	05909990776740	2018-03-01	3 lata	104,76	110,00	110,00	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fid. po 5 ml	05909990776726	2019-01-01	3 lata	12,74	13,38	13,38	bezpłatny	0
Carboplatin Accord,	1 fid. po 60 ml	05909990851058	2016-07-01	3 lata	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml									
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fid. po 15 ml	05909990477425	2019-01-01	3 lata	41,90	44,00	44,00	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fid. po 45 ml	05909990477432	2019-01-01	3 lata	102,28	107,39	107,39	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fid. po 5 ml	05909990477418	2016-07-01	3 lata	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
metotreksat									
Methotriexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	2016-07-01	3 lata	32,36	33,98	33,98	bezpłatny	0
Methotriexat - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fid. po 50 ml	05909990333936	2019-01-01	3 lata	378,00	396,90	396,90	bezpłatny	0
Methotriexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 szt.	05909990453726	2016-07-01	3 lata	8,09	8,49	8,49	bezpłatny	0
Methotriexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	05909990453825	2016-07-01	3 lata	16,18	16,99	16,99	bezpłatny	0
mitomycyna									
Mitomycin Accord, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 10	1 fid.	05909991273996	2017-01-01	3 lata	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
mg									
Mitomycyn Accord, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 20 mg	1 fiol.	05909991274016	2017-01-01	3 lata	73,44	77,11	77,11	bezpłatny	0
Mitomycyn C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. po 20 mg	05909990098217	2019-01-01	3 lata	106,92	112,27	77,11	bezpłatny	0
paklitaksel									
Paditaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990874446	2019-01-01	3 lata	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0
Paditaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 16,7 ml	05909990874361	2016-07-01	3 lata	52,92	55,57	55,57	bezpłatny	0
Paditaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909990874385	2019-01-01	3 lata	72,90	76,55	76,55	bezpłatny	0
Paditaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990874347	2019-01-01	3 lata	26,46	27,78	27,78	bezpłatny	0
Paditaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do	1 fiol. po 50 ml	05909990874408	2019-01-01	3 lata	145,80	153,09	153,09	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
infuzji, 6 mg/ml									
Paditaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fid. po 16,7 ml	05909990018390	2019-01-01	3 lata	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0
Paditaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fid. po 25 ml	05909990018406	2019-01-01	3 lata	145,80	153,09	153,09	bezpłatny	0
Paditaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fid. po 5 ml	05909990018383	2019-01-01	3 lata	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0
Paditaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fid. po 50 ml	05909990018420	2019-01-01	3 lata	324,00	340,20	340,20	bezpłatny	0
Paditaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fid. A 16,7 ml	05909990840274	2018-03-01	3 lata	48,60	51,03	51,03	bezpłatny	0
Paditaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fid. A 5 ml	05909990840267	2018-03-01	3 lata	14,58	15,31	15,31	bezpłatny	0
Paditaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fid. A 50 ml	05909990840281	2018-03-01	3 lata	145,80	153,09	153,09	bezpłatny	0
Paditaxelum Accord,	1 fid. po 100 ml	05909991037093	2016-07-01	3 lata	289,20	272,16	272,16	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml									
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fid. po 25 ml	05909991037086	2016-07-01	3 lata	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fid. po 16,67 ml	05909990976027	2016-07-01	3 lata	99,79	104,78	104,78	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fid. po 43,33 ml	05909990976034	2016-07-01	3 lata	843,48	885,65	885,65	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fid. po 5 ml	05909990976010	2016-07-01	3 lata	40,74	42,78	42,78	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fid. po 50 ml	05909990668878	2016-07-01	3 lata	294,84	309,58	309,58	bezpłatny	0
tamoksyfen									
Nolvadex D, tabl. Powł., 20 mg	30 szt.	05909990127412	2019-01-01	3 lata	14,58	15,31	15,31	bezpłatny	0
Tamoxifen-EGD, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990775316	2019-01-01	3 lata	9,88	10,37	10,37	bezpłatny	0
winkrystyna									
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fid. po 1 ml	05909990669493	2016-07-01	3 lata	25,38	26,65	26,65	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	2016-07-01	3 lata	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0
winorelbina									
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990173617	2019-01-01	3 lata	529,20	555,66	226,80	bezpłatny	0
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990173624	2019-01-01	3 lata	2646,00	2778,30	1134,00	bezpłatny	0
Navelbine, kaps. Miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	2016-07-01	3 lata	174,59	183,32	183,32	bezpłatny	0
Navelbine, kaps. Miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990945115	2016-07-01	3 lata	261,88	274,97	274,97	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	2019-01-01	3 lata	540,00	567,00	226,80	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	2019-01-01	3 lata	1285,20	1349,46	1134,00	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	2018-07-01	3 lata	32,40	34,02	22,68	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	2018-07-01	3 lata	162,00	170,10	113,40	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Czas obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	2017-09-01	5 lat	21,60	22,68	22,68	bezpłatny	0
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	2017-09-01	5 lat	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0

CHB – cena hurtowa brutto; LF – wysokość limitu finansowania; PLN – polski złoty; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania.

Spis rysunków

Rys. 1. Ocena amplifikacji genu HER2 - oznaczenie pojedyncze (ang. <i>single-probe ISH assay</i>)	19
Rys. 2. Ocena amplifikacji genu HER2 - oznaczenie podwójne (ang. <i>dual-probe ISH assay</i>)	20
Rys. 3. Dalsze postępowanie w przypadku grupy 2 (por. Rys. 2)	21
Rys. 4. Dalsze postępowanie w przypadku grupy 3 (por. Rys. 2)	22
Rys. 5. Dalsze postępowanie w przypadku grupy 4 (por. Rys. 2)	23
Rys. 6. Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi.	34
Rys. 7. Pierwszorazowe leczenie systemowe zaawansowanego raka piersi.	36
Rys. 8. Leczenie zaawansowanego hormonozależnego raka piersi.	37
Rys. 9. Schemat hormonoterapii u kobiet po menopauzie z przerzutowym, hormonozależnym rakiem piersi zgodnie z wytycznymi ASCO 2016.	56
Rys. 10. Schemat hormonoterapii u kobiet przed menopauzą z przerzutowym, hormonozależnym rakiem piersi zgodnie z wytycznymi ASCO 2016.	57
Rys. 11. Struktura rejestrowana zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w 2016 roku w Polsce.	59
Rys. 12. Liczba zachorowań oraz współczynnik surowy zachorowalności na raka piersi wśród kobiet w Polsce w latach 1999-2016.	60
Rys. 13. Liczba zachorowań oraz współczynnik surowy zachorowalności na raka piersi wśród mężczyzn w Polsce w latach 1999-2015.	60
Rys. 14. Zachorowalność na raka piersi u kobiet w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2016 roku.	61
Rys. 15. Zachorowalność na raka piersi u mężczyzn w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2016 roku.	62
Rys. 16. Struktura zachorowań na nowotwór piersi w zależności od stadium rozwoju w 2012 roku w Polsce.	63
Rys. 17. Struktura rejestrowana zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet w 2016 roku w Polsce.	64
Rys. 18. Liczba zgonów oraz współczynnik surowy umieralności z powodu raka piersi wśród kobiet w Polsce w latach 1999-2016.	64
Rys. 19. Liczba zgonów oraz współczynnik surowy umieralności z powodu raka piersi wśród mężczyzn w Polsce w latach 1999-2016.	65
Rys. 20. Standaryzowany wskaźnik umieralności z powodu raka piersi wśród kobiet i mężczyzn w latach 1999-2016 w Polsce.	65
Rys. 21. Umieralność z powodu raka piersi wśród kobiet w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2016 roku (na podst. wartości surowego wskaźnika zgonów).	66
Rys. 22. Umieralność z powodu raka piersi wśród mężczyzn w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2016 roku (na podst. wartości surowego wskaźnika zgonów).	67

Rys. 23. Względne przeżycia 5-letnie kobiet chorych na raka piersi w poszczególnych krajach europejskich (%)..... 68

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja ICD-10.	11
Tab. 2. Indeks Van Nuys.	12
Tab. 3. Rokowanie w zależności od typu histologicznego raka piersi.	13
Tab. 4. Klasyfikacja pTNM raka piersi.	13
Tab. 5. Stopień zaawansowania raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC.	15
Tab. 6. Definicje biologiczne podtypów raka piersi na podstawie oceny z badania immunohistochemicznego.	16
Tab. 7. Skala oceny barwienia metodą immunohistochemiczną receptora HER2 i jej ocena.	18
Tab. 8. Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi wraz z oszacowaną wartością ryzyka względnego.	24
Tab. 9. Zasady wyboru okołoperacyjnego leczenia systemowego.	31
Tab. 10. Schematy stosowane w chemioterapii indukcyjnej i w uzupełniającym leczeniu raka piersi.	33
Tab. 11. Leki stosowane w hormonoterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi.	37
Tab. 12. Schematy stosowane w leczeniu zaawansowanego raka piersi.	38
Tab. 13. Obserwacja po radykalnym leczeniu raka piersi - zalecenia dot. obserwacji.	42
Tab. 14. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z rakiem piersi.	46
Tab. 15. Opcje terapeutyczne dostępne w Polsce i refundowane w leczeniu raka piersi. ...	58
Tab. 16. Koszty hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C50 wg NFZ w 2016 roku.	69
Tab. 17. Orzeczenia pierwszorazowe* i ponowne* lekarzy orzeczników ZUS wydane w 2017 r. ustalające stopień niezdolności do pracy u chorych na nowotwór złośliwy piersi.	70
Tab. 18. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne lekarzy orzeczników ZUS wydane w 2017 r. ustalające uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego u chorych na nowotwór złośliwy piersi.	70
Tab. 19. Orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników ZUS wydane w 2017 r. ustalające uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego z jednoczesną potrzebą rehabilitacji leczniczej u chorych na nowotwór złośliwy piersi.	71
Tab. 20. Koszty bezpośrednie i pośrednie (straty produkcji) związane z leczeniem raka piersi w Polsce w latach 2010-2014.	71
Tab. 21. Konsekwencje dla sektora finansów publicznych związane z leczeniem raka piersi w Polsce w latach 2010-2014.	72
Tab. 22. Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C50 wg danych NFZ w latach 2008-2017.	74
Tab. 23. Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C50 wg danych NFZ w latach 2008-2017.	75

Tab. 24. Odsetki oraz liczba pacjentek w zależności od stadium raka piersi w Polsce wg [redacted]	75
Tab. 25. Rozpowszechnienie raka piersi ze względu na typ immunohistochemiczny.....	76
Tab. 26. Liczba pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi w zależności od stopnia zaawansowania choroby.	76
Tab. 27. [redacted]	77
Tab. 28. [redacted]	77
Tab. 29. [redacted]	78
Tab. 30. [redacted]	78
Tab. 31. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	79
Tab. 32. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w przypadku działań niepożądanych.	80
Tab. 33. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku objawów toksyczności hematologicznej.....	81
Tab. 34. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku biegunki.	81
Tab. 35. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz.....	82
Tab. 36. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku objawów toksyczności niehematologicznej (z wyjątkiem biegunki i zwiększenia aktywności aminotransferaz).	82
Tab. 37. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach fazy 3., w których stosowano abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną (N=768)	87
Tab. 38. Warunki refundacji dla abemacyklibu.	91
Tab. 39. Wnioskowana cena abemacyklibu.	92
Tab. 40. Wysokość refundacji preparatu abemacyklib - wariant bez RSS.	93
Tab. 41. Wysokość refundacji preparatu abemacyklib - wariant z RSS.	93
Tab. 42. Rekomendacje refundacyjne dla abemacyklibu (Verzenio®), stan na 05.04.2019	94
Tab. 43. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamoxifen Sandoz®.	97
Tab. 44. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia tamoksyfenem (Tamoxifen Sandoz®).	101
Tab. 45. Charakterystyka Produktu Leczniczego Anastrozol Bluefish®.	103
Tab. 46. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia anastrozolem (Anastrozol Bluefish®).	105
Tab. 47. Charakterystyka Produktu Leczniczego Letrozole Bluefish®.....	107
Tab. 48. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia letrozolem.	111
Tab. 49. Charakterystyka Produktu Leczniczego Etadron®.	114
Tab. 50. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia eksemestanem (Etadron®).	117
Tab. 51. Charakterystyka Produktu Leczniczego Faslodex®.....	118

Tab. 52. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentek leczonych produktem Faslodex. ...	123
Tab. 53. Schemat PICOS.	127
Tab. 54. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.....	130
Tab. 55. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.	132

Dębska-Szmich 2017	Dębska-Szmich S, Potemski P. Zastosowanie inhibitorów kinaz cyklinozależnych 4 i 6 u chorych na raka piersi—przegląd piśmiennictwa. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja</i> 2017, 3(6), 309-323.
Dubiański 2016	Dubiański R, Jagiełło-Gruszfeld A, Nowecki Z. Inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin w leczeniu zaawansowanego raka piersi z dodatnią ekspresją receptorów estrogenowych. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja</i> 2016, 2(6), 239-245.
EMA 2018	Summary of opinion (initial authorisation) Verzenios (abemaciclib). EMA/CHMP/420258/2018. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Medicines Agency. 2018.
e-onkologia	Leczenie systemowe nowotworów. Katedra Onkologii Akademii Medycznej, Wrocław 2008 r. http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/leczenie_systemowe.pdf , ostatni dostęp: 05.04.2019 r.
ESMO 2013	Rak sutka: poradnik dla pacjentek - informacje oparte na wytycznych ESMO dotyczących praktyki klinicznej - wer. 2013.1
ESO-ESMO 2018	Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4 th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4), <i>Annals of Oncology</i> , Volume 29, Issue 8, 1 August 2018, Pages 1634-1657
EUROCARE ONLINE	European Cancer Registry Based Study On Survival And Care Of Cancer Patients; http://www.eurocare.it/ ; ostatni dostęp: 05.04.2019
FDA online	Food and Drug Administration, https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm578081.htm , ostatni dostęp: 05.04.2019
FDA online 2	Food and Drug Administration, https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm598404.htm , ostatni dostęp: 05.04.2019
Finn 2009	Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, Los G. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. <i>Breast Cancer Research</i> 2009, 11(5), R77.
Francja 2019	Haute Autorité de Santé, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17326_VERZENIOS_PIC_INS_Avis2_CT17326.pdf , ostatni dostęp: 09.04.2019
GLOBOCAN ONLINE	GLOBOCAN 2012 Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012, http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx , ostatni dostęp: 05.04.2019
Jacquet 2018	Jacquet E, Lardy-Cléaud A, Pistilli B, Franck S, Cottu P, Delaloge S, & Laborde L. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. <i>European Journal of Cancer</i> 2018, 95, 93-101.
Jagiełło-Gruszfeld 2017	Jagiełło-Gruszfeld A, Pogoda K, Kłak A, Stróžek J. Zalecenia dla polityki państwa w zakresie zaawansowanego raka piersi. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia Na Zlecenie Fundacji Żyjmy Zdrowo. Warszawa 2017.
Jaskulski 2017	Jaskulski S, Jung AY, Rudolph A, Johnson T, Thöne K, Herpel E, & Chang-Claude J. Genistein and enterolactone in relation to Ki-67 expression and HER2 status in postmenopausal breast cancer patients. <i>Molecular nutrition & food research</i> 2017, 61(11), 1700449.
Jassem 2013	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Rak piersi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. <i>Via Medica</i> , Gdańsk 2013.
Kornafel 2011	Kornafel J, Rak piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011

KRN ONLINE	Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl , ostatni dostęp: 05.04.2019
Krzemieński 2016	Krzemieński K, Komorowski A, Wysocki W, et al. Rak piersi [w:] Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
MPZ onkologia 2015	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski; http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/MPZ_onkologia_Polska.pdf ; ostatni dostęp: 05.04.2019
Murawa 2010	Murawa D, Dyzmann-Sroka A, Kycler W, Lamach K, Kubiak A, Jędrzejczak A, Trojanowska M, Szczepański Ł. ABC raka piersi. Wielkopolskie Centrum Onkologii 2010.
NCCN 2017	Gradishar W, Anderson J, Balassanian B. O., et al. NCCN guidelines insights: breast cancer, version 1.2017. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2017, 15(4), 433-451.
NFZ 2016	Narodowy Fundusz Zdrowia, https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/ , ostatni dostęp: 05.04.2019
NICE 2018	Managing advanced breast cancer. NICE Pathway last updated: 27 March 2018
NICE 2019	Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance. 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ta563/chapter/1-Recommendations ostatni dostęp: 05.04.2019
Nojszewska 2016	Nojszewska E, Bodnar L, Łyszczarz B, Sznurkowski J, Śliwczyński A, Instytut Innowacyjna Gospodarka. Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. Warszawa 2016. Fundacja Instytut Innowacyjna Gospodarka.
O'Brien 2014	O'Brien NA, Tomaso ED, Ayala R, Tong L, Issakhanian S, Linnartz R, Slamon D. J. In vivo efficacy of combined targeting of CDK4/6, ER and PI3K signaling in ER+ breast cancer. Proceedings of the 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2014 Apr 5-9; San Diego, CA. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2014; 74(19 Suppl):Abstract nr 4756.
Obw. MZ 2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lipca 2018 r. w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi.
Obwieszczenie MZ 2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.
Perroud 2016	Perroud H, et al. Quality of life in patients with metastatic breast cancer treated with metronomic chemotherapy. Future Oncology 2016, 12.10: 1233-1242.
Piasecka 2015	Piasecka D, Składanowski AC, Kordek R, Romańska HM, & Sądej R. Aspekty regulacji aktywności receptora progesteronu (PR)-znaczenie w progresji raka gruczołu piersiowego. Postępy Biochemii 2015, 61(2).
Pieńkowski 2017	Pieńkowski T. Leczenie i kompleksowa opieka nad chorymi na zaawansowanego, uogólnionego raka piersi. Problemy z dostępem do opieki i świadczeń. Radomskie Centrum Onkologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. 2017.
Pinhel 2012	Pinhel I, Hills M, Drury S, Salter J, Sumo G, A'Hern R, & Harris A. ER and HER2 expression are positively correlated in HER2 non-overexpressing breast cancer. Breast Cancer Research 2012, 14(2), R46.
PTO 2014	Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Obecny stan zwalczania nowotworów w Polsce. 2014.
PTOK 2018	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. Oncol Clin

	Pract 2018; 14. DOI: 10.5603/ OCP.2018.0027.
Puchalska 2011	Puchalska M, Sierko E, Sokół M, & Wojtukiewicz MZ. Jakość życia chorych na raka piersi poddanych chemioterapii prowadzonej w warunkach szpitalnych. <i>Problemy Pielęgniarstwa</i> 2011, 19(3), 341-347.
Rozporządzenie MZ	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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
SEOM 2015	Gavilá J, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015” <i>Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico</i> 2015 vol. 17,12: 946-55.
Sieroń 2010	Sieroń D, Opiłka MN, Sulewski A. <i>Lepetyorium Chirurgia</i> . Elsevier Urban & Partner 2010, 39 - 44.
Smaga 2014	Smaga A, Mikułowska M, Komorowska A, Falkiewicz B, Gryglewicz J. (2014). <i>Rak piersi w Polsce-leczenie to inwestycja</i> . Warszawa 2014. Sequence.
Tolaney 2017	Tolaney SM, Lin NU, Thornton D. Abemaciclib for the treatment of brain metastases (BM) secondary to hormone receptor positive (HR+), HER2 negative breast cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2017, 35(suppl. 1019-1019), doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1019. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1019 , ostatni dostęp: 05.04.2019
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <i>Dz.U.</i> 2011 nr 122 poz. 696.
WHO ONLINE	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 th Revision, http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en , ostatni dostęp: 05.04.2019
Więckowska 2015	Więckowska B (red. naukowa), <i>Proces leczenia w Polsce - analizy i modele</i> . Tom I: Onkologia. Warszawa 2015 r.
Wojciechowska 2010	Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. <i>Nowotwory złośliwe w Polsce – wskaźniki 5-letnich przeżyć według województw</i> . Centrum Onkologii Instytut im. M. SkłodowskiejCurie. Warszawa 2010.
Wolff 2018	Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. <i>Archives of pathology & laboratory medicine</i> 2018.
ZUS ONLINE	Portal statystyczny ZUS, http://psz.zus.pl , ostatni dostęp: 05.04.2019