

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2022

Autorzy**Dane kontaktowe**

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
tel. +48/ 22 549 51 00
fax +48/ 22 549 51 01
msdpolska@merck.com

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	7
1 Cel analizy	11
2 Problem zdrowotny	13
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	13
2.1.1 Klasyfikacja	13
2.1.2 Etiologia i patogenezę	16
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	19
2.1.4 Rozpoznawanie	24
2.1.5 Epidemiologia	25
2.1.6 Obciążenie chorobą	35
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne	41
2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	47
2.2 Wybór populacji docelowej	55
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	55
3 Interwencja	59
3.1 Charakterystyka interwencji	60
3.1.1 Status rejestracyjny technologii	64
3.1.2 Przeciwwskazania	64
3.1.3 Przedawkowanie	64
3.1.4 Działania niepożądane	64
3.2 Status refundacyjny w Polsce	70
3.2.1 Warunki refundacji dla pembrolizumabu	70
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	72
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	73
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	74
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	75
4 Komparatory	77
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	77
4.2 Charakterystyka komparatorów	78
4.2.1 Dokсорubicyna	78
4.2.1.1 Status rejestracyjny	79
4.2.1.2 Przeciwwskazania	79
4.2.1.3 Przedawkowanie	79
4.2.1.4 Działania niepożądane	80

4.2.2	Epirubicyna	82
4.2.2.1	Status rejestracyjny	84
4.2.2.2	Przeciwwskazania	84
4.2.2.3	Przedawkowanie	85
4.2.2.4	Działania niepożądane	85
4.2.3	Cyklofosfamid	87
4.2.3.1	Status rejestracyjny	88
4.2.3.2	Przeciwwskazania	89
4.2.3.3	Przedawkowanie	89
4.2.3.4	Działania niepożądane	90
4.2.4	Paklitaxel	94
4.2.4.1	Status rejestracyjny	95
4.2.4.2	Przeciwwskazania	96
4.2.4.3	Przedawkowanie	96
4.2.4.4	Działania niepożądane	96
4.2.5	Karboplatyna	100
4.2.5.1	Status rejestracyjny	101
4.2.5.2	Przeciwwskazania	102
4.2.5.3	Przedawkowanie	102
4.2.5.4	Działania niepożądane	103
5	Efekty zdrowotne	106
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	109
6	Podsumowanie	110
7	Aneks	112
7.1	Program lekowy LECZENIE OKOŁOPERACYJNE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10 C 50) 112	
7.2	Refundowane technologie medyczne	115
	Spis rysunków	134
	Spis tabel	135
	Bibliografia	137

Wykaz skrótów i akronimów

AJCC/UICC	<i>The American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control</i>
5-FU	5-fluorouracyl
AC	antracyklina + cyklofosfamid
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARDS	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. <i>acute respiratory distress syndrome</i>)
ASCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCT	leczenie oszczędzające piersi (ang. <i>breast conserving treatment</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BRCA1/2	ludzki geny supresorowe, biorące udział w mechanizmie naprawy uszkodzonego DNA
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
cHL	klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CMF	cyklofosfamid + metotreksat + fluorouracyl
CPS	łączny wynik pozytywny (ang. <i>Combined Positive Score</i>)
CRC	rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>)
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability-adjusted life year</i>)
DCIS	przedinwazyjny rak przewodowy (ang. <i>ductal carcinoma in situ</i>)
dd	dawka o dużej gęstości (ang. <i>dose-dense</i>)
DIC	rozlane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. <i>disseminated intravascular coagulation</i>)
EC	epirubicyna + cyklofosfamid
ED	szpitalny oddział ratunkowy (ang. <i>emergency department</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ER	receptor estrogenowy (ang. <i>estrogen receptor</i>)
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
ET	hormonoterapia (ang. <i>endocrine therapy</i>)
FAC	fluorouracyl + doksorubicyna + cyklofosfamid
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FEC	fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid

FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>fluorencence in situ hybridization</i>)
G-BA	niem. <i>Germeinsamer Bundesausschuss</i>
GnRH	hormon uwalniający gonadotropinę (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
HADS	Szpitalna Skala Lęku i Depresji (ang. <i>Hospital Anxiety and Depression</i>)
HAS	fr. <i>Haute Autorité De Santé</i>
HCRU	wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej (ang. <i>healthcare resource utilization</i>)
HER-2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor-2</i>)
HNSCC	rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>)
HR	receptory hormonalne (ang. <i>hormone receptor</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IHC	metody immunohistochemiczne
IOM	ang. <i>Impact Intelligence Oncology Management</i>
IS	intensywność wybarwienia (ang. <i>intensity score</i>)
KS	mięsak Kaposi'ego (ang. <i>Kaposi's sarkoma</i>)
LCIS	przedinwazyjny rak zrazikowy (ang. <i>lobular carcinoma in situ</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>non-small cell lung carcinoma</i>)
NST	rak naciekający bez specyficznego typu (ang. <i>non-specific type</i>)
PBS	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
pc.	powierzchnia ciała
pCR	patologiczna odpowiedź całkowita (ang. <i>pathologic complete response</i>)
PEM	pembrolizumab
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PR	receptor progesteronowy (ang. <i>progesterone receptor</i>)
PS	odsetek wybarwionych jąder (ang. <i>proportion score</i>)
PST	(ang. <i>primary systemic therapy</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RT	radioterapia
RWE	badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real-world evidence</i>)
SIADH	zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego (ang. <i>syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion</i>)

SLNB	biopsja węzła wartowniczego (ang. <i>sentinel lymph node biopsy</i>)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SNB	biopsja węzła wartowniczego (ang. <i>sentinel node biopsy</i>)
SSM	mastektomia z oszczędzeniem skóry (ang. <i>skin-sparing mastectomy</i>)
TC	docetaxel + karboplatyna
TKI	inhibitor kinaz tyrozynowych
TNBC	potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple negative breast cancer</i>)
TPS	wskaźnik proporcji guza (ang. <i>tumour proportion score</i>)
TS	wynik końcowy (ang. <i>total score</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
YLD	lata przeżyte w niepełnosprawności (ang. <i>years lost due to disability</i>)
YLL	lata życia utracone z powodu przedwczesnego zgonu (ang. <i>years of life lost</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych interwencji obejmującej stosowanie pembrolizumabu (Keytruda®, MSD; PEM) w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC) z wysokim ryzykiem nawrotu.

Należy w tym miejscu podkreślić, że celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu, w którym pembrolizumab podawany jest sekwencji w leczeniu przed- (z chemioterapią) i pooperacyjnym (w monoterapii), zarejestrowanego przez Europejską Agencję Leków w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-522 oceniającego skuteczność wspomnianego schematu łącznie w leczeniu okołoperacyjnym.

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Pod samym pojęciem „raka piersi” kryje się bardzo heterogenna grupa nowotworów, zróżnicowana pod względem cech biologicznych, przebiegu klinicznego, rokowania oraz odpowiedzi na leczenie. Jest to choroba rozpoznawana w znaczącej większości przypadków u kobiet (u mężczyzn występuje bardzo rzadko, <1% przypadków). Wyodrębnienie różnych typów tego nowotworu jest niezwykle istotne dla podejmowania właściwych decyzji terapeutycznych i zastosowania odpowiednich metod leczenia (Ryś-Bednarska 2012). Jednym z podtypów molekularnych jest potrójnie ujemny rak piersi, którego cechą charakterystyczną jest brak ekspresji genów, kodujących receptory progesteronu, estrogenu oraz naskórkowego czynnika wzrostu HER-2. Brak receptorów hormonalnych wyklucza skuteczność leczenia hormonalnego, natomiast brak receptora HER-2 uniemożliwia zastosowanie immunoterapii skierowanej na ten receptor. W związku z powyższym możliwości i skuteczność standardowego leczenia, opierającego się na wielolekowej chemioterapii, są ograniczone (Nowacka-Zawisza 2013, Siminiak 2020).

Większość guzów TNBC ma charakter jednoogniskowy i przyjmuje postać inwazyjnego raka przewodowego (ok. 90%). Pozostałe są klasyfikowane jako nowotwory rdzeniaste, wydzielnicze, apokrynowe/histiocytoidalne, gruczolakowato-torbielowate, metaplastyczne, inwazyjne raki zrazikowe (Kumar 2015).

Przyczyna większości zachorowań na raka piersi jest nieznana. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wielkość guza, typ histologiczny raka i jego stopień złośliwości, obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami, stan receptorów estrogenowych (ER), progesteronowych (PR) i HER-2, naciekanie okołuzowych naczyń chłonnych i żylnych, wskaźnik proliferacji Ki67 oraz podtyp biologiczny. Do najważniejszych czynników ryzyka należą: nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2), rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku (Siminiak 2020). Zaobserwowano, że TNBC najczęściej występuje u kobiet pochodzenia afro-amerykańskiego. Ponadto TNBC zwykle są nowotworami interwałowymi, charakteryzują się znikomym powiązaniem między wielkością guza, a przerzutami do węzłów chłonnych, są znacznie bardziej agresywne i zdolne do wytworzenia przerzutów do mózgu w porównaniu do innych typów raka piersi, a także cechują się wysokim ryzykiem nawrotów (Kumar 2015). Pośród innych czynników ryzyka raka piersi, również wpływających na rozwój TNBC, wymienia się między innymi: czynniki hormonalne (brak potomstwa, późne macierzyństwo,

wczesna pierwsza miesiączka czy późna menopauza) czy otyłość (Dawood 2010, Szczeklik 2020).

Nowotwory piersi we wczesnym stadium rozwoju zwykle przebiegają bezobjawowo. Dopiero na dalszych etapach pojawiają się objawy takie jak: obecność guza wyczuwalnego palpacyjnie, zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka, wciągnięcie skóry lub brodawki, zmiany skórne na brodawce bądź wokół niej, wyciek z brodawki, zaczerwienienie i zgrubienie skóry, poszerzenie żył skóry sutka, owrzodzenie skóry sutka, powiększenie węzłów w dole pachowym (Stec 2019, Szczeklik 2020).

Analizując dane statystyczne dotyczące raka piersi, 5-letnie przeżycie w Polsce w latach 2010-2014 w populacji kobiet w wieku 15-99 lat oszacowano na 76,5% [95%CI: 76,1; 77,0], co stanowi jedno z najgorszych rokowań w Europie (Allemani 2018). TNBC ma złe rokowania, a nieleczony prowadzi do zgonu (Kumar 2015, Szczeklik 2020). **Aż 50% pacjentów, u których rozpoznano TNBC w stopniu 1-3 doświadcza nawrotu choroby, a 37% umiera w ciągu 5 lat od zastosowania leczenia chirurgicznego (Costa 2017).** Spośród wybranych podtypów molekularnych raka piersi, TNBC charakteryzuje się najniższą wartością 5-letniego przeżycia - 76,9%. Dla porównania 5-letnie przeżycia dla raka luminalnego A wynoszą 94,3%, dla luminalnego B - 90,5% oraz dla HER-2(+) nieluminalnego - 84% (NIH 2021).

Według światowych danych epidemiologicznych na rok 2020, całkowita liczba chorych, u których rozpoznano raka piersi wynosiła 2 261 419 osób (11,7% wszystkich nowotworów) (GCO 2020). Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w Polsce w 2019 roku na raka piersi zachorowało 19 620 kobiet, co stanowi aż 23% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet (KRN Raporty). Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet w Polsce i drugą najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych (15% w 2019 r.; Didkowska 2021).

Szacuje się, że TNBC występuje u ok. 12% chorych na nowotwory piersi (Howard 2021).

Rak piersi stanowi również duże obciążenie dla społeczeństwa. Koszty można rozpatrywać w wielu kategoriach, obejmujących m.in. wydatki NFZ, absenteizm i prezenteizm chorych i ich opiekunów, niesprawność do pracy, przedwczesne zgony i związany z nimi brak wytworzonej produkcji oraz koszty ponoszone przez sektor finansów publicznych tj. wypłacone renty, zasiłki chorobowe, świadczenia rehabilitacyjne itd. Według raportu odnoszącego się do 2014 r. najwyższe koszty ponoszone przez polskie społeczeństwo z powodu raka piersi dotyczą kosztów pośrednich tj. kosztów spowodowanych niesprawnością do pracy (972,4 mln PLN) oraz przedwczesnymi zgonami (794,4 mln PLN). Znaczące są również straty gospodarcze, związane m.in. z niewytworzoną produkcją, która została by wytworzona, gdyby przedwcześnie zmarli chorzy żyli i pracowali aż do osiągnięcia ustawowego wieku emerytalnego. W 2014 roku przedstawione koszty wyniosły 794,4 mln PLN (Nojszewska 2016). Warto pamiętać również o kosztach związanych z hospitalizacjami i opieką medyczną.

Rak piersi, a w szczególności TNBC wpływa także na jakość życia pacjentów. Chorzy często zmagają się ze strachem przed śmiercią bądź dalszym rozwojem choroby. Na podstawie standardowych kwestionariuszy dowiedziono także, że jakość życia związana ze zdrowiem chorych na TNBC jest gorsza w porównaniu do pacjentów z innymi typami nowotworów piersi (GVD 2021). Chorzy niekiedy doświadczają zaburzeń lękowych i depresyjnych (Mosher 2013, Willis 2015). Zastosowane leczenie - czyli w przypadku TNBC chemioterapia, często wiąże się z występowaniem całej gamy skutków ubocznych (m.in. zmęczenie, łysienie, ból i problemy żołądkowo-jelitowe: nudności, wymioty, biegunka), które znacząco obniżają

jakość życia (Holmstrom 2015). Kolejną niedogodnością jest krótki czas bez progresji choroby po zastosowaniu kolejnych linii leczenia standardową chemioterapią, co także wpływa na jakość życia (Janni 2019).

Wnioskowane jest finansowanie interwencji obejmującej stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu [redacted] uwzględniającego leczenie okołoperacyjne potrójnie ujemnego raka piersi. Pembrolizumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną dedykowaną miejscowo zaawansowanemu lub wczesnemu stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu, oferująca kompleksowe leczenie okołoperacyjne tych pacjentów. Jest to jedyny zatwierdzony oraz zalecany do stosowania (w całym okresie przed i po operacji) produkt, który wiąże się z PD-1 i blokuje jego reakcję z ligandem. Ponadto jest to pierwsza immunoterapia oferowana pacjentom z TNBC z intencją całkowitego wyleczenia.

Jak już wcześniej wspomniano w Polsce nie ma jednoznacznego schematu terapeutycznego, dedykowanego potrójnie ujemnemu rakowi piersi. Aktualny program lekowy dotyczy jedynie leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego raka piersi HER-2(+) oraz przerzutowego raka HER-2(-). Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia katalogu chemioterapii we wskazaniu nowotwór złośliwy sutka refundowane są różne leki cytotoksyczne.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu uzupełniającym miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu stosowana jest **chemioterapia** (CHT; PTOK 2020, ESMO 2019). Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można stosować przed lub po zabiegu operacyjnym, jednakże częściej stosowane jest przed operacją w związku z korzyściami, które niesie (PTOK 2020). Rekomendowane jest stosowanie wielolekowych schematów opartych na antracyklinach (standardowo cyklofosfamid w skojarzeniu z doksorubicyną lub epirubicyną) i taksoidach (lepiej tolerowany jest schemat zawierający paklitaksel niż docetaksel) oraz lekach alkilujących (w TNBC można zastosować pochodne platyny) (PTOK 2020, ESMO 2019).

Pembrolizumab z uwagi na niedawną rejestrację we wnioskowanym wskazaniu, rekomendowany jest jedynie w najnowszych wytycznych w leczeniu okołoperacyjnym, tj. wytycznych NCCN 2022 i wytycznych ASCO 2022. Zalecany jest do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym (w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem, następnie w skojarzeniu z cyklofosfamidem i doksorubicyną/epirubicyną wg NCCN 2022) i kontynuacji w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (po zabiegu chirurgicznym). Ponadto, pomimo rejestracji w 2022 r., pembrolizumab wymieniony został również w wytycznych AGO 2021 jako nowa strategia terapeutyczna.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu raka piersi oraz obecną praktykę kliniczną (opinie ekspertów), wybrano jako najwłaściwszy dla całej populacji docelowej schemat leczenia okołoperacyjnego potrójnie ujemnego raka piersi terapię sekwencyjną paklitaksel ± karboplatyna oraz doksorubicyna (lub epirubicyna) + cyklofosfamid (kolejność dowolna choć sekwencja

taksan/antracyklina może być nieco bardziej skuteczna niż antracyklina/taksan; ESMO 2019) stosowane w leczeniu neoadjuwantowym (w związku z korzyściami ze stosowania chemioterapii przed a nie po operacji). Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu
Interwencja (I)	Pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią neoadjuwantową, kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe
Komparator (C)	Standardowa terapia okołoperacyjna
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź patologiczna (pCR); • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS); • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji odległej lub nawrotu odległego/wznowy odległej; • jakość życia. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3; • zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • przerwanie leczenia z powodu wystąpienia różnych typów zdarzeń niepożądanych.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych interwencji obejmującej stosowanie pembrolizumabu (Keytruda®, MSD; PEM) w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi (ang. *triple negative breast cancer*, TNBC) z wysokim ryzykiem nawrotu.

Należy w tym miejscu podkreślić, że celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu, w którym pembrolizumab podawany jest sekwencji w leczeniu przed- (z chemioterapią) i pooperacyjnym (w monoterapii), zarejestrowanego przez Europejską Agencję Leków w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-522 oceniającego skuteczność wspomnianego schematu łącznie w leczeniu okołoperacyjnym.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania pembrolizumabu w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentację analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;

- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak piersi (ang. *breast cancer*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego (Szczeklik 2020). W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rak piersi jest oznaczony kodem C.50 (nowotwór złośliwy piersi). Jest on najczęściej występującym nowotworem u kobiet (GCO 2020). U mężczyzn występuje bardzo rzadko (Stec 2019).

Termin potrójnie ujemnego raka piersi (ang. *triple negative breast cancer*, TNBC) określa podtyp raka piersi, który charakteryzuje się brakiem receptorów steroidowych - estrogenowego (ER) i progesteronowego (PR) - oraz nadekspresji HER-2 i w około 80% pokrywa się z typem bazalnym według klasyfikacji molekularnej, omówionej szczegółowo w dalszych rozdziałach niniejszej analizy. TNBC stanowi około 12% wszystkich przypadków raka piersi, charakteryzuje się odmiennymi cechami biologicznymi, niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem (Howard 2021, Ryś-Bednarska 2012).

2.1.1 Klasyfikacja

Poznanie morfologii nowotworu przekłada się na leczenie i ostateczne rokowanie. Dotychczas wyodrębniono wiele podtypów raka piersi. Niektóre z nich charakteryzują się podobną predykcją, czyli odpowiedzią na leczenie, która wynika ze zbliżonych cech biologicznych nowotworu (Więckowska 2015).

Typy raków piersi można podzielić na dwie kategorie (Stec 2019):

- rak piersi przedinwazyjny (nienaciekający, *in situ*):
 - przewodowy (ang. *ductal carcinoma in situ*, DCIS);
 - zrazikowy (ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS).
- rak piersi inwazyjny (naciekający):
 - NST (bez specjalnego typu, ang. *non-specific type*) - dawniej przewodowy - występuje najczęściej, dotyczy 70-80%;
 - zrazikowy (ok. 10%);
 - inne rzadsze podtypy: cewkowy, śluzowy, sitowy, apokrynowy, rdzeniasty, metaplastyczne, gruczołowo-torbielowaty.

Podział raka piersi ze względu na zaawansowanie choroby (ESMO przewodnik):

- wczesny rak piersi – guz nie rozprzestrzenił się poza piersć i węzły chłonne pachowe (stopień 0-IIA); nowotwory te są zwykle operacyjne i pierwszym etapem leczenia jest chirurgiczne usunięcie nowotworu, chociaż wielu pacjentów jest poddanych także przedoperacyjnemu (neoadjuwantowemu) leczeniu systemowemu;
- miejscowo zaawansowany rak piersi – guz rozprzestrzenił się do pobliskich tkanek lub węzłów chłonnych (stopień IIB-III); u zdecydowanej większości pacjentów terapię rozpoczyna się od leczenia systemowego; w zależności od tego, jak daleko

rozprzestrzenił się nowotwór, miejscowo zaawansowane guzy mogą być operacyjne albo nieoperacyjne (w takim przypadku operacja może być nadal wykonana, jeśli guz zmniejszy się po leczeniu systemowym);

- przerzutowy rak piersi – guz rozprzestrzenił się do innych części ciała, takich jak kości, wątroba lub płuca (stopień IV); nieuleczalny, ale można go przez pewien czas skutecznie leczyć;
- zaawansowany rak piersi – termin używany do opisanego zarówno miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi, jak i przerzutowego raka piersi.

Klasyfikację TNM raka piersi według 8. edycji klasyfikacji AJCC/UIC przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Klasyfikacja TNM raka piersi wg 8. edycji klasyfikacji AJCC/UIC (NCCN 2022, Stec 2019).

Cecha T (guz)		Cecha N (węzły chłonne)		Cecha M (przerzuty)	
T0	Nieobecność guza pierwotnego	N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych	M0	Brak przerzutów odległych
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>			M0(i+)	Brak przerzutów odległych w obecności komórek lub złożeń nowotworowych o rozmiarach $\leq 0,2$ mm we krwi, szpiku kostnym lub innych nieregionalnych tkankach chłonnych, przy braku oznak przerzutów
T1	Guz ≤ 20 mm	N1	Przerzuty w 1-3 węzłach chłonnych	M1	obecność przerzutów odległych
T1mi	Guz ≤ 1 mm	N1mi	Mikroprzerzuty (ok. 200 komórek o rozmiarach 0,2-2,0 mm)		
T1a	Guz ≤ 5 mm	N1a	Przerzuty $> 2,0$ mm w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych		
T1b	Guz ≤ 10 mm	N1b	Przerzuty w węzłach piersiowych wewnętrznych		
T1c	Guz ≤ 20 mm	N1c	Obecność N1a i N1b		
T2	Guz ≤ 50 mm	N2	Przerzuty w 4-9 węzłach chłonnych		
T3	Guz > 50 mm	N2a	Przerzuty w 4-9 węzłach chłonnych (co najmniej jeden o rozmiarach > 2 mm)		
T4	Guz naciekający skórę lub klatkę piersiową	N2b	Przerzuty w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w		

Cecha T (guz)		Cecha N (węzły chłonne)		Cecha M (przerzuty)	
			pachowych węzłach chłonnych		
T4a	Guz naciekający klatkę piersiową	N3	Przerzuty w ≥ 10 węzłach chłonnych		
T4b	Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry	N3a	Przerzuty w ≥ 10 piersiowych węzłach chłonnych (co najmniej jeden o rozmiarach > 2 mm) lub przerzuty do węzłów podobojczykowych		
T4c	Obecność T4a i T4b	N3b	N1a lub N2a wraz z N2b lub N2a wraz z N1b		
T4d	Rak zapalny	N3c	przerzuty w węzle nadobojczykowym		

Podział molekularny

Podział molekularny jest ważny dla ustalenia dalszego postępowania terapeutycznego. Obejmuje on ocenę (Stec 2019):

- ekspresji receptorów estrogenowych;
- ekspresji receptorów progesteronowych;
- statusu receptora HER-2;
- ekspresji Ki-67, który jest markerem proliferacji komórek.

Receptory steroidowe, należące do receptorów jądrowych, oceniane są metodą immunohistochemiczną (IHC), a wynik podawany jest jako odsetek wybarwionych jąder. Za próg dla dodatniego stanu receptorów uznaje się 1% (Stec 2019).

Skala Allreda (patrz Tab. 3) oprócz odsetka wybarwionych jąder [(ang. *proportion score*, PS) 0-5] uwzględnia intensywność wybarwienia [(ang. *intensity score*, IS) 0-3]. Finalny wynik (ang. *total score*, TS) jest sumą IS i PS i wynosi maksymalnie 8 (Stec 2019).

Tab. 3. Skala Allreda, obejmująca ocenę odsetkową wybarwionych jąder (PS) oraz ocenę intensywności wybarwienia jąder komórkowych (Ryś-Bednarska 2012).

PS	Odsetek wybarwionych jąder komórkowych	IS	Stopień intensywności wybarwienia jąder komórkowych
PS 0	0%	IS 0	brak
PS 1	$> 0-1$ %	IS 1	słaby
PS 2	$> 1-10$ %	IS 2	średni
PS 3	$> 10-33$ %	IS 3	silny
PS 4	$> 33-66$ %		
PS 5	$> 66-100$ %		

Receptor HER-2 ocenia się również metodą IHC, a wynik podaje się w 4-stopniowej skali: 0, 1+, 2+, 3+. Za ujemny status receptora HER-2 uznaje się wyniki 0 i 1+, za dodatni - wynik 3+. Uzyskanie wyniku 2+ wymaga dalszego postępowania, polegającego na zbadaniu liczby kopii genu HER-2 metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. *fluorencence in situ hybridization*, FISH). Wynik uzyskany metodą FISH uznaje się za ostateczny (Stec 2019).

Raki wykazujące ekspresję receptorów steroidowych nazywamy luminalnymi, dzielą się one na dwa rodzaje: A i B, w zależności od czynników przedstawionych w Tab. 4. Raki piersi, które wykazują ekspresję receptora HER-2, nazywamy HER-2-dodatnimi.

Guzy o wysokim poziomie receptorów hormonalnych można leczyć za pomocą leków, które zmniejszają dostęp hormonu do guza, a guzy o wysokim poziomie HER-2 można leczyć lekami anti-HER-2 (ESMO przewodnik).

Raki piersi, które nie wykazują ekspresji ani receptorów steroidowych, ani receptora HER-2, nazywamy „potrójnie ujemnymi”. Ten podtyp raka piersi ma szczególnie agresywny przebieg (Stec 2019).

Tab. 4. Podział molekularny podtypów raka piersi na podstawie oceny immunohistochemicznej oraz zalecany rodzaj terapii systemowej (Ryś-Bednarska 2012, Stec 2019).

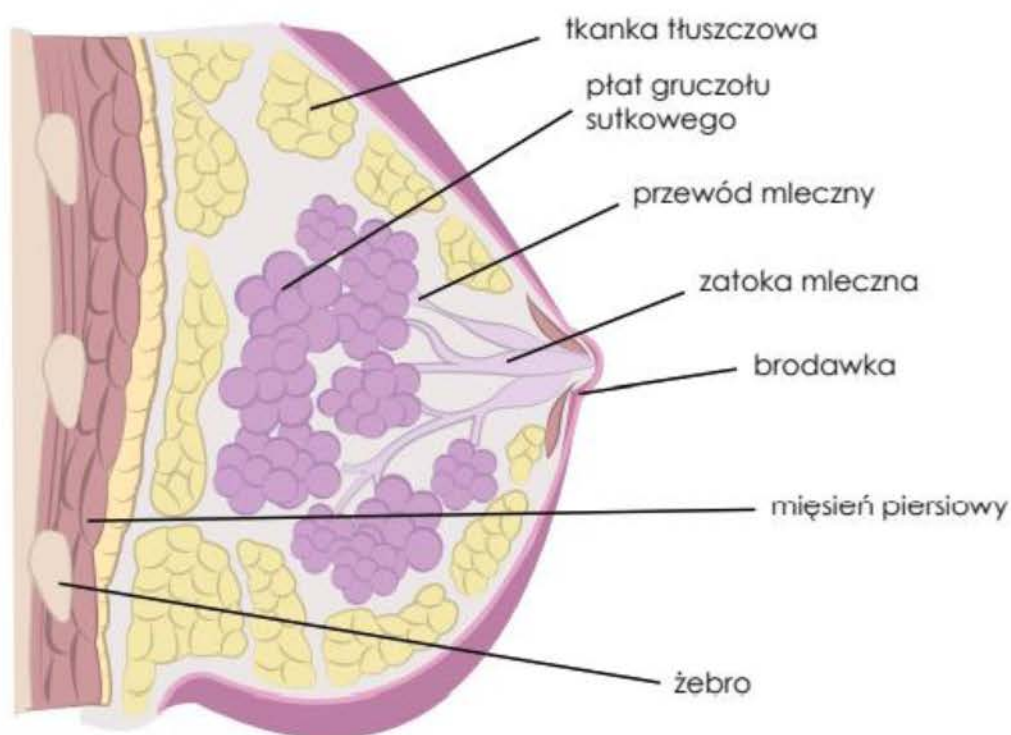
Podtyp	ER	PR	Ki-67	HER-2	Zalecana terapia systemowa
Luminalny A	+	≥ 20%	< 20%	-	Hormonoterapia
Luminalny B z HER-2	+	+	Dowolne	+	Chemioterapia + leczenie anti-HER-2 + hormonoterapia
Luminalny B bez HER-2	+	< 20%	≥ 20%	-	Hormonoterapia ± chemioterapia
HER-2(+) Nieluminalny	-	-	Dowolne	+	chemioterapia + leczenie anti-HER-2
<i>Basal-like</i> (potrójnie ujemny)	-	-	Dowolne	-	Chemioterapia

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Piersz zbudowana jest z gruczołów produkujących pokarm kobiecy zwanych zrazikami (lub płatami). Z każdego płata wychodzi przewód mleczny, którym mleko jest wydzielane do zatoki mlecznej, a stamtąd do brodawki (Ryc. 1). Przewody są wyścielone nabłonkiem jednowarstwowym gruczołowym sześciennym, a zraziki nabłonkiem gruczołowym walcowatym. Z nich wywodzą się nowotwory nabłonkowe - raki przewodowy i zrazikowy. Nowotwory nienabłonkowe wywodzą się z podścieliska (np. mięsaki) (Stec 2019).

Histologicznie w podgrupie TNBC najczęściej występuje przewodowy rak naciekający o niespecyficznym utkaniu, a podtypy specjalne, tj. rak metaplastyczny, rdzeniasty i gruczołowo-torbielowaty są w podgrupie TNBC wyjątkowo częste, natomiast rzadko występują w pozostałych przypadkach raka piersi (Ryś-Bednarska 2012).

Ryc. 1. Przekrój poprzeczny żeńskiej piersi.



Przyczyna większości zachorowań na raka piersi jest nieznaną. U blisko 75% kobiet nie występują żadne obecnie znane czynniki ryzyka (Szczeklik 2020).

Do czynników ryzyka zachorowania należą (Szczeklik 2020):

- wiek - wzrost zachorowalności > 35 roku życia, szczyt w grupie wiekowej 50-70 lat;
- czynniki genetyczne:
 - występowanie raka piersi w rodzinie (dotyczy ~ 10% chorych), szczególnie krewnych 1. stopnia (u 1 krewniej - wzrost ryzyka 1,8 razy, u 2 krewnych ~2,9 razy); ryzyko wzrasta jeszcze bardziej, jeżeli zachorowania u krewnych wystąpiły przed 35 rokiem życia;
 - rak piersi uwarunkowany genetycznie - może współwystępować także inny nowotwór: rak jajnika, trzonu macicy, gruczołu krokowego lub jelita grubego. Za przyczynę uznaje się mutacje genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2); zespoły dziedziczne, w których występuje rak piersi: zespół Li i Fraumeniego, zespół Lynch II, zespół Cowden, zespół Peutza i Jeghersa, zespół ataksja-teleangiektazja, zespół Klinefeltera;
- czynniki hormonalne:
 - endogenne - wczesna pierwsza miesiączka lub późna menopauza (> 55. roku życia), brak potomstwa lub późne macierzyństwo (> 30 roku życia);
 - egzogenne - doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny (indukcja nowotworu lub promocja nowotworowa wcześniejszych zmian przedrakowych), długotrwała hormonalna terapia zastępcza (ryzyko związane z czynnikami egzogennymi wzrasta od kilku do ~30 %, w zależności od długości czasu ekspozycji na estrogeny);

- otyłość, zwłaszcza u kobiet po menopauzie i niedostateczna aktywność fizyczna;
- choroby proliferacyjne - stwierdzenie zmian rozrostowych typu hiperplazji zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi, a rozrost wewnątrzprzewodowy z atypią uważa się za stan przedrakowy;
- wcześniejszy rak jednej piersi zwiększa istotnie ryzyko zachorowania na raka drugiego sutka;
- dieta - w niektórych badaniach prospektywnych wykazano zwiększenie ryzyka raka piersi u kobiet spożywających najwięcej tłuszczów zwierzęcych oraz pijących alkohol; działanie ochronne może mieć natomiast spożywanie ubogotłuszczowych produktów mlecznych oraz pokarmów zawierających wapń i witaminę D; nie ma pewnych dowodów na ochronne działanie diety roślinnej (w tym produktów sojowych i innych zawierających fitoestrogeny);
- spożywanie alkoholu w nadmiernych ilościach.

Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować za pomocą różnych metod, spośród których najbardziej znana jest skala Gaila. Uwzględnia ona wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczbę wcześniej wykonanych biopsji piersi, obecność atypowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek. Metoda ta jest pomocna w kwalifikacji kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi do działań zapobiegawczych (PTOK 2020).

Uwarunkowania genetyczne

5-10% chorych na raka piersi ma podłoże genetyczne, uwarunkowane dziedzicznymi mutacjami. W tej grupie ryzyko zachorowania zależy od stopnia penetracji zmutowanego genu mierzonej odsetkami zachorowań u nosicielek tej mutacji. Na tej podstawie wyodrębnia się zespoły o najwyższej, wysokiej i umiarkowanej predyspozycji genetycznej do zachorowania na raka piersi (PTOK 2020).

W badaniu, dotyczącym oceny genomu 100 nowotworów piersi zidentyfikowano ponad 7 421 somatycznych mutacji punktowych m.in. w genach BRCA1, RB1, TP52, PTEN, AKT1, CDH1, GATA3 i PIK3CA. Geny te są zaangażowane w regulację cyklu komórkowego, transkrypcji i apoptozy. Mutacje były również obecne w genach odpowiadających za transdukcję sygnału tj.: APC, ARID1A, ARID2, ASXL1, BAP1, KRAS, MAP2K4, MLL2, MLL3, NF1, SETD2, SF3B1, SMAD4 i STK11. Dodatkowo zidentyfikowano mutacje w genach, których obecność dotychczas nie była wiązana z rakiem piersi, tj.: ARID1B, CASP8, MAP3K13, MAP2K13, NCOR1, SMARCD1 i CDKN1B. Wśród badanych nowotworów wykryto 73 różne kombinacje mutacji sprzyjających nowotworzeniu w 40 genach. Powyżej przytoczone dane świadczą o ogromnym zróżnicowaniu genetycznym nowotworów piersi. Na tej podstawie utworzono wiele klasyfikacji mających ułatwić ustalenie odpowiedniej strategii terapeutycznej (Byler 2014).

Zespół o najwyższej predyspozycji genetycznej najczęściej jest związany z obecnością mutacji w supresorowych genach o wysokiej penetracji: BRCA1 i BRCA2. Nosicielstwo tych mutacji w ogólnej populacji chorych na raka piersi wynosi 3-5%, ale wiąże się z ponad 10-krotnie wyższym ryzykiem zachorowania, odpowiadającym ryzyku zachorowania na raka piersi do końca życia w zakresie 56-84% (GVD 2021) U 75% nosicieli mutacji BRCA1, u których rozwinie się rak piersi, będzie on występował w wariacie TNBC (TNBC Foundation).

W wyniku coraz częstszego stosowania testów wielogenowych u kobiet z rodzinnym obciążeniem rakiem piersi, wykrywane są inne mutacje związane z ryzykiem zachorowania oraz liczne warianty o nieznanym znaczeniu klinicznym (Kurian 2014). Do innych genów supresorowych, których mutacje związane są z wysoką penetracją, należą: TP53 (zespół Li-Fraumeni), CDH1, PTEN, PALB2. Wysoka predyspozycja towarzyszy sytuacji, w której w badaniach przesiewowych nie udaje się wykryć dziedzicznych mutacji, ale występuje silna agregacja zachorowań na raka w rodzinie. Do genów, których mutacje wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi, należą także ATM, NBN, NF1, CHEK2 i STK11 (PTOK 2020).

Jednym z głównych czynników ryzyka, wpływających na rozwój TNBC, jest rasa afro-amerykańska. Nielatynoskie kobiety, pochodzenia afro-amerykańskiego są prawie dwukrotnie bardziej podatne na wystąpienie podtypu TNBC w porównaniu z niełatynoskimi rasy kaukaskiej (zapadalność 27,2/100 000 vs 14,4/100 000 kobiet). Do epidemiologicznych różnic pomiędzy wymienionymi grupami etnicznymi mogą przyczyniać się czynniki hormonalne (Kohler 2015). Powyższe wnioski potwierdzają wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego, w którym oceniano PFS i OS u 608 pacjentek z rozpoznaniem przerzutowego TNBC w 9 amerykańskich ośrodkach onkologicznych. Stwierdzono, że pacjenci afroamerykańscy są bardziej narażeni na progresję choroby lub śmierć w porównaniu do chorych rasy kaukaskiej (Skinner 2018).

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

We wczesnym stadium rak piersi przebiega bezobjawowo. Na dalszych etapach jego rozwoju charakterystyczne są następujące objawy podmiotowe i przedmiotowe (Stec 2019, Szczeklik 2020):

- guz piersi wyczuwalny palpacyjnie;
- zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka;
- wciągnięcie skóry lub brodawki;
- zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
- wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty);
- zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy”);
- poszerzenie żył skóry sutka;
- owrzodzenie skóry sutka;
- powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

Nieleczony rak piersi nieuchronnie prowadzi do zgonu. W zależności od cech biologicznych może rosnąć powoli, rozwijać się miejscowo i prowadzić do destrukcji gruczołu, owrzodzeń i martwicy. W przypadku wystąpienia zakażenia lub masywnego krwawienia może dojść do śmierci chorej. Jeśli chora żyje dłużej pojawiają się przerzuty odległe (Szczeklik 2020).

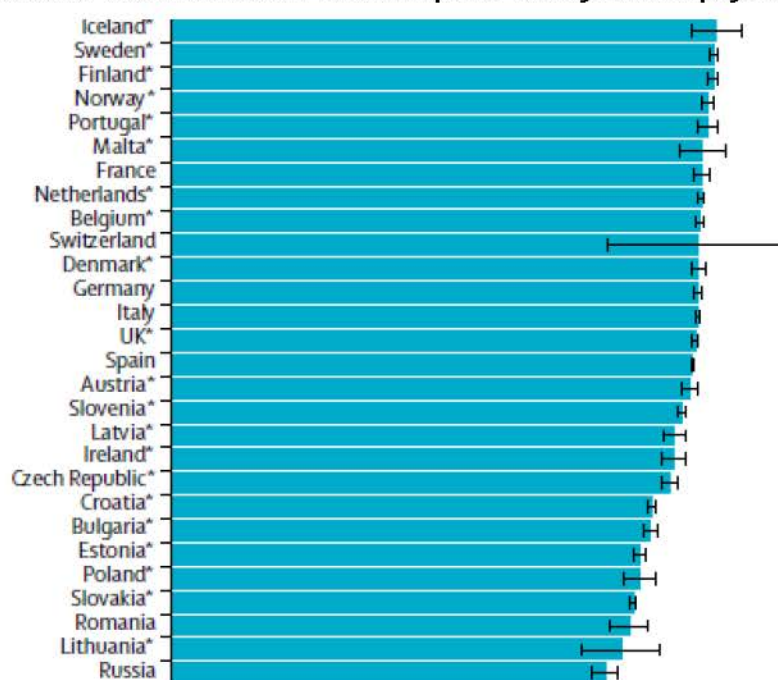
U pacjentek ze stwierdzoną mutacją BRCA1/2 często występują przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego. Dodatkowo dla mutacji BRCA1 charakterystyczne są częste przerzuty trzewne, a dla mutacji BRCA2 przerzuty do kości oraz wątroby, choć może to być powiązane

z charakterystyką podtypów raka typowych dla tych mutacji (Song 2020, AOTMiT 144/2021). Ponadto u nosicielek mutacji BRCA1/2 rak piersi występuje w młodszym wieku oraz występuje u nich podwyższone ryzyko późniejszego rozwinięcia raka w drugiej piersi (Basu 2015, AOTMiT 144/2021). W przypadku stwierdzenia występowania tych mutacji możliwe jest zastosowanie profilaktyki chirurgicznej w postaci amputacji piersi lub obustronnego usunięcia przydatków (Jassem 2019, AOTMiT 144/2021). Należy jednak zwrócić uwagę, że według najnowszych doniesień literaturowych obustronne usunięcie przydatków nie ma wpływu na ryzyko raka piersi u nosicielek mutacji BRCA1, natomiast zmniejsza po 5 latach o około 5% ryzyko raka piersi u nosicielek mutacji BRCA2 (Mavaddat 2020, AOTMiT 144/2021).

Według danych literaturowych, odsetek 10-letnich przeżyć chorych na wczesnego raka piersi wynosi ponad 70% (89% w przypadku choroby ograniczonej do guza i 62% w zaawansowanym lokoregionalnym). Największe ryzyko wznowy w ciągu pierwszych lat od diagnozy (ze szczytem w 2. roku od rozpoznania) dotyczy chorych z rozpoznaniem rakiem piersi, niewykazującym ekspresji receptorów hormonalnych (ER-/PR-). Po 5-8 latach od diagnozy ryzyko nawrotu raka ER-ujemnego spada poniżej ryzyka nawrotu raka ER-dodatniego. W przypadku nowotworów ER-dodatnich nawrót może nastąpić nawet po ponad 20 latach od diagnozy (Stec 2019).

Przeżycie na raka piersi w Polsce raportowano m.in. w badaniu CONCORD-3, którego celem było oszacowanie przeżywalności dotyczącej poszczególnych nowotworów, w tym raka piersi. Badanie oparto o wyniki pochodzące od ponad 37,5 mln chorych, zdiagnozowanych w latach 2000-2015. W Polsce 5-letnie przeżycia, standaryzowane względem wieku, wśród kobiet w wieku 15-99 lat, w latach 2010-2014 wynosiły 76,5% - patrz Tab. 5. Na tle innych państw europejskich Polska znajduje się na jednym z ostatnich miejsc. Najlepsze wyniki 5-letnich przeżyć osiągają natomiast Islandia, Szwecja oraz Finlandia - Ryc. 2 (Allemani 2018).

Ryc. 2. 5-letnie przeżycie (standaryzowane na wiek; %, wraz z 95%CI) wśród kobiet w wieku 15-99 lat w latach 2010-2014 z rakiem piersi w krajach europejskich (Allemani 2018).



Tab. 5. 5-letnie przeżycie (standaryzowane na wiek) wśród kobiet w wieku 15-99 lat w Polsce (Allemani 2018).*

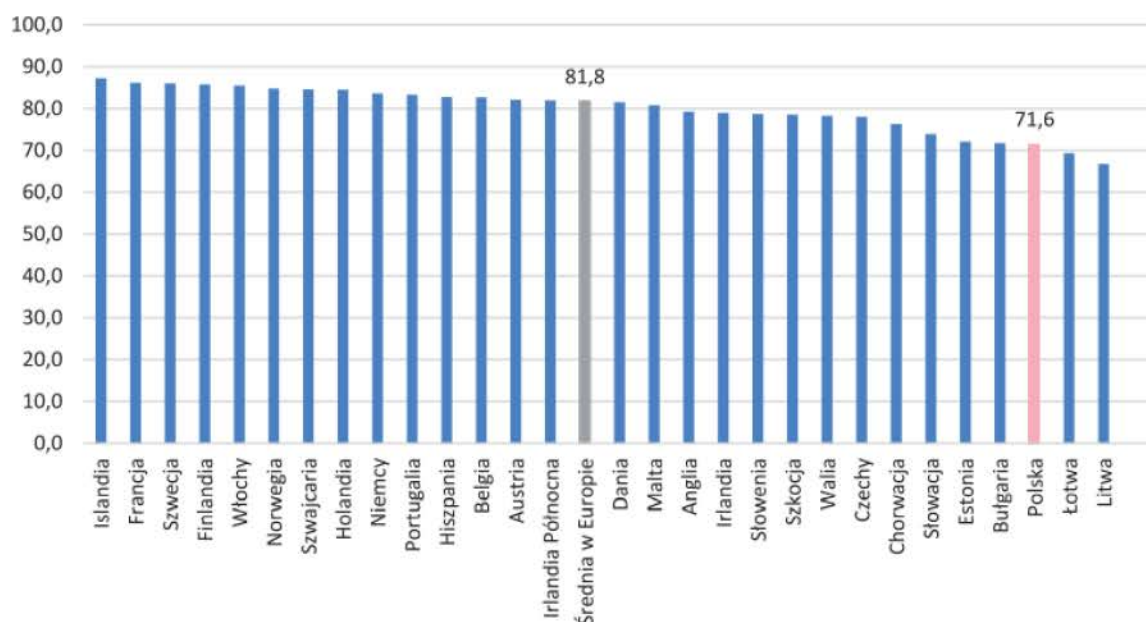
Lata	Przeżycie, % (95%CI)
2000-2004	71,3 (70,7; 71,9)
2005-2009	74,7 (74,2; 75,2)
2010-2014	76,5 (76,1; 77,0)

* pokryto 100% populacji Polski w latach 2000-2014 (220 036 kobiet z rakiem piersi na populację Polski 38 483 957) w oparciu o 16 rejestrów.

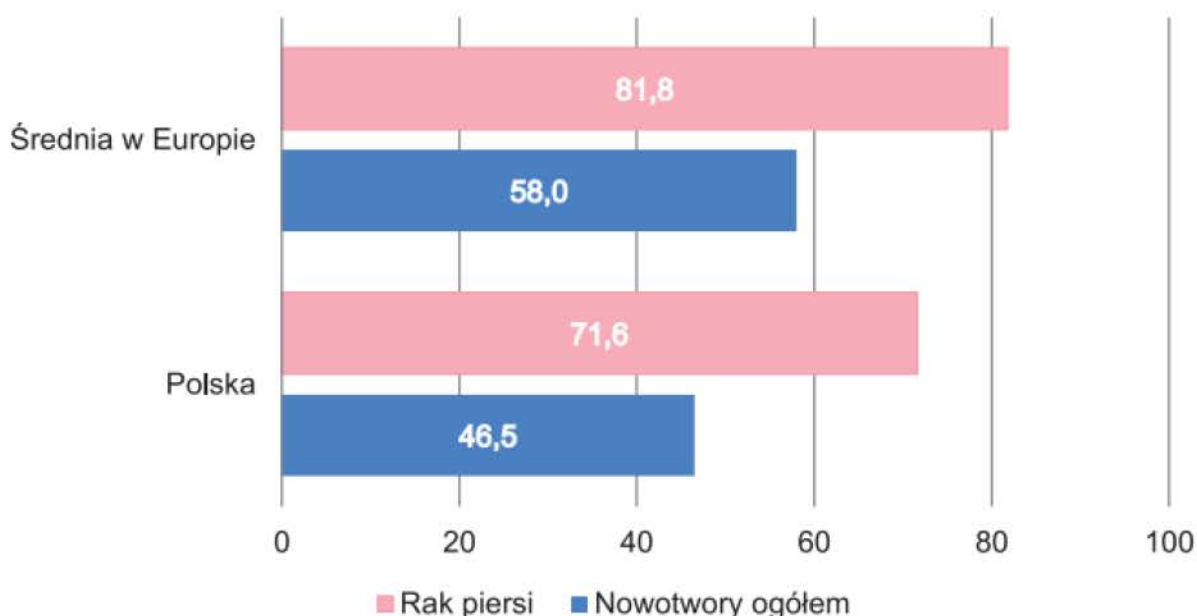
Wyniki innego badania (EUROCARE-5), porównującego wartości 5-letnich przeżyć kobiet chorych na raka piersi w poszczególnych krajach europejskich, również potwierdzają fakt, że Polska plasuje się na jednym z ostatnich miejsc - Ryc. 5 (Smaga 2014).

Ponadto według analizowanego badania względne przeżycia 5-letnie chorych, zarówno na nowotwory ogółem jak i na raka piersi, znajdują się w Polsce poniżej średniej europejskiej - patrz Ryc. 4 (Smaga 2014).

Ryc. 3. Względne przeżycia 5-letnie kobiet chorych na raka piersi w poszczególnych krajach europejskich - opracowanie na podstawie EUROCARE-5 (Smaga 2014).

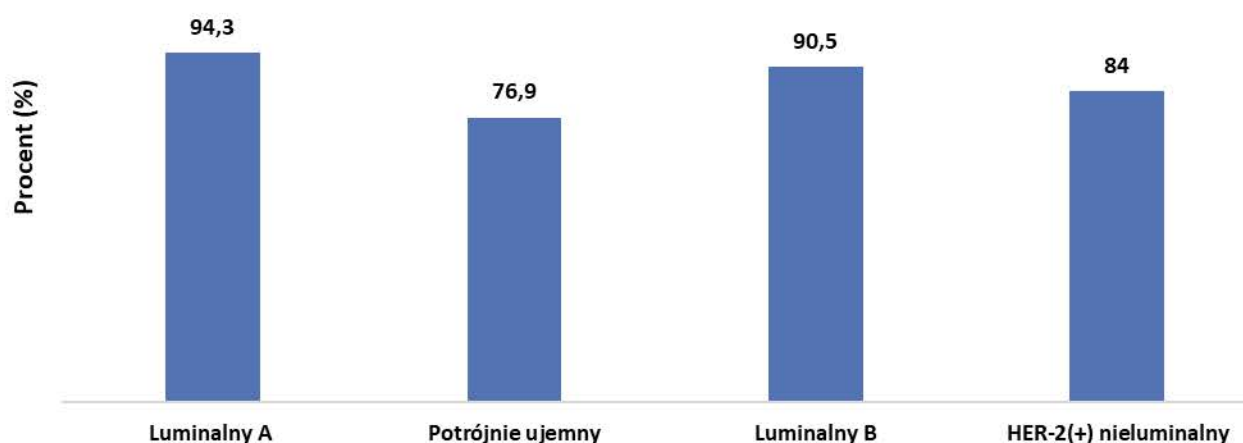


Ryc. 4. Względne przeżycia 5-letnie kobiet w Polsce a średnia w Europie (%) - opracowanie na podstawie EUROCORE-5 (Smaga 2014).



Skupiając się na wartościach 5-letnich przeżyć, dotyczących bezpośrednio potrójnie ujemnego raka piersi, odnaleziono dane pochodzące z USA - badanie SEER 21. Dane przedstawione na Ryc. 5 sugerują, że **TNBC charakteryzuje się najniższymi wartościami 5-letnich przeżyć w porównaniu z innymi podtypami raka piersi, wyróżnionymi na podstawie klasyfikacji molekularnej** - patrz Ryc. 5 (NIH 2021). Potwierdzają to również wcześniejsze badania (Minicozzi 2013, Puig-Vives 2013, Jack 2013, Su 2011).

Ryc. 5. 5-letnie przeżycia dla różnych podtypów raka piersi (NIH 2021).



Dane pochodzące z publikacji *American Cancer Society* są zbliżone. Według nich 5-letnie przeżycia zależą od podtypu raka piersi oraz jego zaawansowania w momencie diagnozy. W zależności od podtypów wynoszą one (ACS 2019-2020):

- 92% dla raka HR(+)/HER-2(-) - luminalnego A;
- 89% dla raka HR(+)/HER-2(+) - luminalnego B z HER-2;
- 83% dla raka HR(-)/HER-2(+) - HER-2(+) nieluminalnego;

- 77% dla raka HR(-)/HER-2(-) - potrójnie ujemnego.

Biorąc pod uwagę zaawansowanie raka w chwili diagnozy, 5-letnie przeżycia wynoszą (ACS 2019-2020):

- 99% dla choroby miejscowej;
- 86% dla zaawansowana miejscowo;
- 27% dla choroby przerzutowej.

W kontekście klasyfikacji histologicznej względnie dobrym rokowaniem charakteryzują się: rak apokrynowy i metaplastyczny niskiego stopnia. Rokowaniem pośrednim - rak rdzeniasty i te o wyjątkowo niekorzystnych czynnikach ryzyka, tj. rak metaplastyczny wysokozróżnicowany (Ryś-Bednarska 2012).

Ogólnie guzy TNBC charakteryzują się wyższym stopniem złośliwości histologicznej, większym rozmiarem i stopniem zaawansowania klinicznego w stosunku do ogółu nowotworów piersi (Anders 2009). Porównując z innymi molekularnym podtypami raka piersi, TNBC częściej wiąże się z wystąpieniem wczesnych nawrotów choroby, chorzy mają zwiększone ryzyko nawrotu w ciągu 5 lat od diagnozy (Dent 2007). Pacjenci z TNBC wykazują także wyższe ryzyko progresji choroby w porównaniu do chorych z innymi typami raka piersi (Liedtke 2008).

Potrójnie ujemny rak piersi charakteryzuje się złym rokowaniem z wysokim ryzykiem nawrotów, krótkim czasem przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego. Aż 50% pacjentów, u których rozpoznano stopień 1-3 TNBC doświadcza nawrotu choroby, a 37% umiera w ciągu 5 lat od zastosowania leczenia chirurgicznego (Costa 2017). W zależności od stadium rozwoju, TNBC może być szczególnie agresywny, nawraca częściej oraz charakteryzuje się krótszym czasem przeżycia w porównaniu z innymi rodzajami raka piersi (Couch 2015; NICE 2021).

Wyniki badania kohortowego przeprowadzonego we Włoszech, dowodzą, że TNBC charakteryzuje się najniższymi wartościami 5-letnich przeżyć: 74,7% (95%CI: 68,9%; 79,7%) w porównaniu do innych podtypów raka piersi oraz prawie dwukrotnie wyższym RER (ang. *relative excess risk*) dotyczącym śmierci w ciągu 5 lat od postawienia diagnozy w porównaniu do raka luminalnego A (RER=2,72 [95%CI: 1,82; 4,05]) - patrz Tab. 6 (Minicozzi 2013).

Tab. 6. 5-letnie przeżycia i RER dotyczące raka piersi w zależności od podtypu molekularnego we Włoszech w latach 2003-2005 w odniesieniu do raka luminalnego A (Minicozzi 2013).

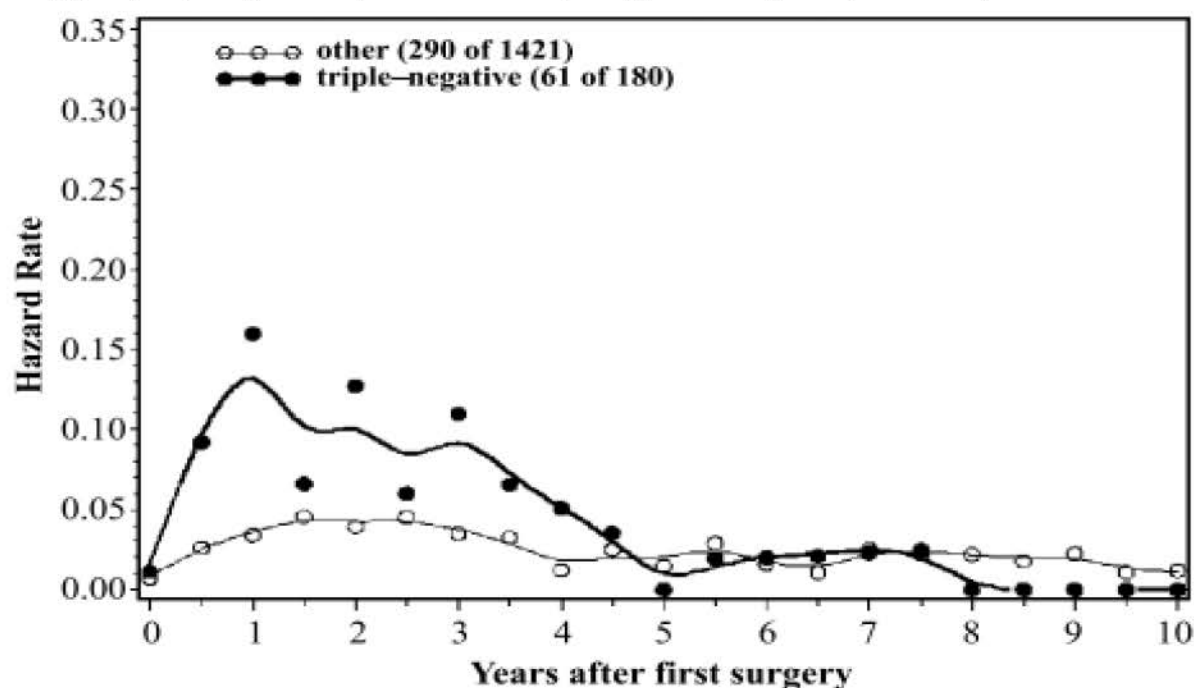
	5-letnie przeżycia, % [95% CI]	RER śmierci [95% CI]
Luminalny A (n=1,410)	94,4 [92,1; 96,3]	1
Luminalny B bez HER-2 (n=899)	89,0 [85,7; 91,8]	1,75 [1,22; 2,50]
Luminalny B z HER-2 (n=464)	87,0 [82,5; 90,7]	1,92 [1,29; 2,88]
HER-2(+) nieluminalny (n=224)	74,8 [67,5; 81,0]	2,27 [1,44; 3,57]
Potrójnie ujemny (n=384)	74,7 [68,9; 79,7]	2,71 [1,82; 4,05]

Wyniki kohortowego badania przeprowadzonego w Toronto potwierdzają, że TNBC, jako biologicznie agresywna choroba, warunkuje zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia

przerzutów odległych po leczeniu chirurgicznym w porównaniu z innymi typami raka piersi w ciągu 5 lat od rozpoznania - Ryc. 6 (Dogan 2012, Dent 2007).

Istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba u pacjentów we wczesnym stadium TNBC ze względu na duże prawdopodobieństwo szybkiego nawrotu, zwykle w ciągu 2-3 lat od rozpoznania, związanego z dostępnymi obecnie metodami leczenia (Diana 2020). Szacuje się, że 30-40% pacjentów, którzy otrzymywali standardową chemioterapię neoadjuwantową, a następnie przeszli operację, doświadczy nawrotu choroby (Sternberg 2021).

Ryc. 6. Porównanie wartości współczynników ryzyka, związanego z wystąpieniem przerzutów odległych po operacji u chorych z TNBC i innymi typami raka piersi (Dent 2007).



2.1.4 Rozpoznawanie

Podejrzanie nowotworu wysuwa się na podstawie stwierdzenia guza w piersi lub zmiany skórnej, często przez samą chorą, albo nieprawidłowej zmiany w mammografii wykonanej w ramach badań przesiewowych. Rozpoznanie potwierdza się badaniem histologicznym materiału pobranego metodą biopsji gruboigłowej (w tym próżniowej [tzw. mammotomicznej]); biopsję aspiracyjną cienkoigłową i ocenę cytologiczną stosuje się obecnie wyłącznie do weryfikacji podejrzanych regionalnych węzłów chłonnych (Szczeklik 2020).

Inne badania pomocnicze (laboratoryjne i obrazowe) mają na celu określenie stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej przed rozpoczęciem leczenia. Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM - patrz Tab. 7 (Szczeklik 2020). Poza sposobem anatomicznym oceny stopnia zaawansowania raka piersi przedstawionym w poniższej tabeli, zaleca się stosowanie rokowniczego stopnia zaawansowania klinicznego, zawierającego dodatkowo ocenę stopnia złośliwości (G), stanu receptorów ER, PR i HER-2, a także ewentualnie profilu molekularnego Oncotype DX, które modyfikują kategorie anatomiczne (PTOK 2020).

Tab. 7. Ocena stopnia zaawansowania raka piersi wg klasyfikacji TNM (Stec 2019).

Stopień	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

Badania immunohistochemiczne pozwalają wyróżnić główne podtypy raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER-2(+) nieluminalny oraz bazalny („potrójnie ujemny”) - patrz Tab. 4. Podział ten stanowi podstawę indywidualizacji nowoczesnego systemowego leczenia przed- i pooperacyjnego (Szczeklik 2020).

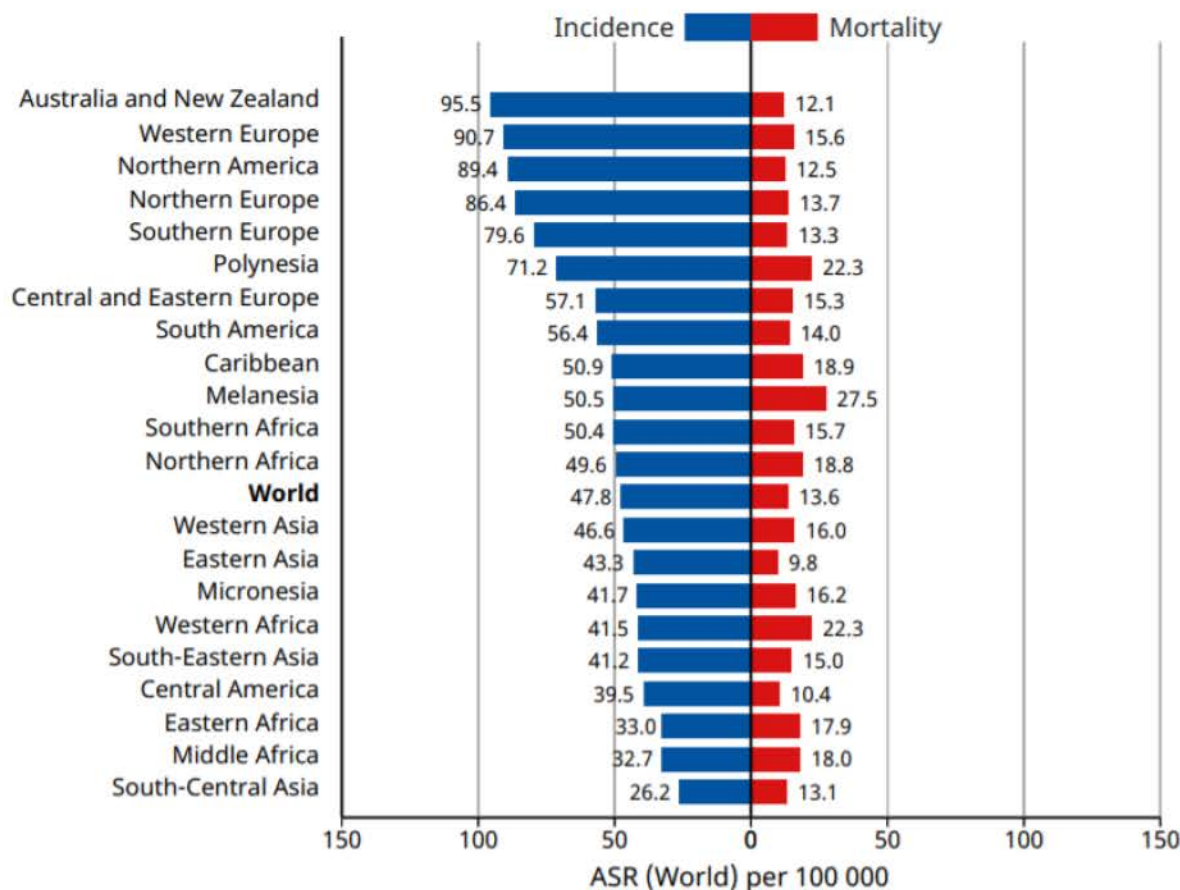
2.1.5 Epidemiologia

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet na świecie. Pod względem zachorowalności kobiet zajmuje on pierwsze miejsce w 158 krajach. Według danych GCO (ang. *Global Cancer Observatory*) na 2020 rok, całkowita liczba nowych przypadków nowotworów wynosiła 19 292 789, z czego na raka piersi zachorowało 2 261 419 osób. Stanowi to 11,7% wszystkich nowotworów. Z przyczyn onkologicznych w 2020 roku umarły 9 958 133 osoby, z czego w 684 996 (6,9%) przypadkach przyczyną był rak piersi. Największą śmiertelność z powodu raka piersi obserwuje się w krajach rozwiniętych (tj. USA czy Wielka Brytania – ok. 55,9/100 000 osób). Dane epidemiologiczne dotyczące zachorowań i zgonów na raka piersi, z podziałem na poszczególne regiony przedstawiono w Tab. 8 oraz na Ryc. 7 (GCO 2020, GCO 2020a, GVD 2021).

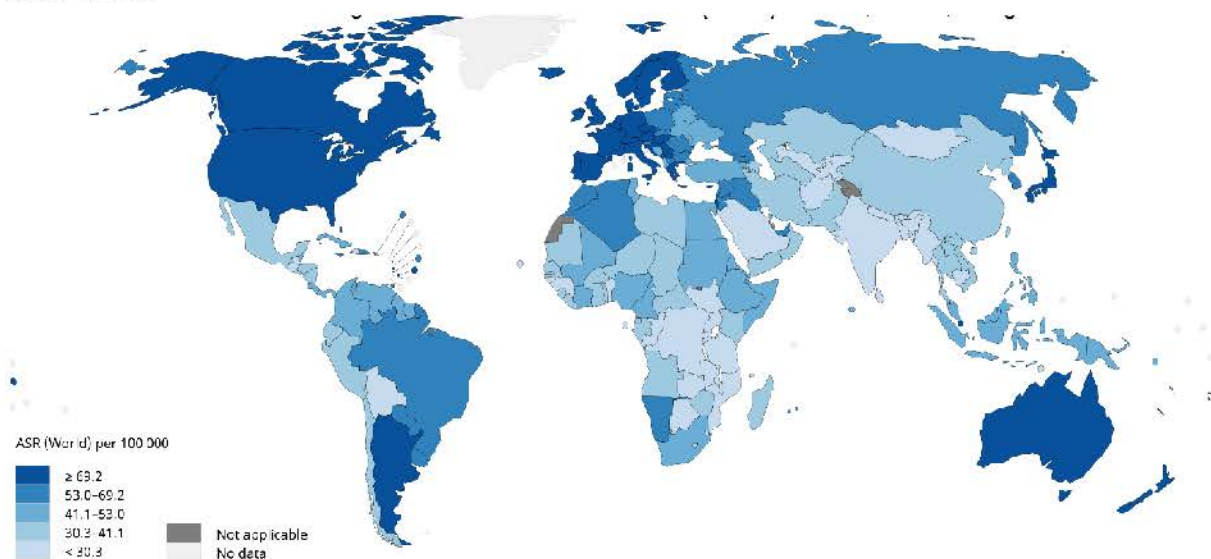
Tab. 8. Dane epidemiologiczne dotyczące raka piersi na świecie w 2020 roku (GCO 2020a).

Region	Liczba zachorowań	Ryzyko skumulowane 0-74 lata (%)	Liczba zgonów	Ryzyko skumulowane 0-74 lata (%)
Wschodnia Afryka	45 709	3,57	24 047	1,99
Środkowa Afryka	17 896	3,40	9 500	1,93
Północna Afryka	57 128	5,12	21 524	1,89
Południowa Afryka	16 526	5,37	5 090	1,70
Zachodnia Afryka	49 339	4,49	25 626	2,47
Karaiby	14 712	5,48	5 874	2,00
Środkowa Ameryka	38 916	4,23	10 429	1,16
Południowa Ameryka	156 472	6,14	41 681	1,50
Północna Ameryka	281 591	9,71	48 407	1,36
Wschodnia Azja	551 636	4,60	141 421	1,13
Południowo- Wschodnia Azja	158 939	4,46	58 670	1,65
Południowo- Środkowa Azja	254 881	2,88	124 975	1,50
Zachodnia Azja	60 715	5,00	20 943	1,73
Środkowa i Wschodnia Europa	158 708	6,28	51 488	1,75
Zachodnia Europa	169 016	9,69	43 706	1,65
Południowa Europa	120 185	8,45	28 607	1,44
Północna Europa	83 177	9,35	17 964	1,45
Australia i Nowa Zelandia	23 277	10,41	3 792	1,28
Melanezja	2 215	5,37	1 121	2,90
Polinezja	261	7,42	83	2,44
Mikronezja	120	4,20	48	1,59
Niskie HDI	109 572	3,88	58 586	2,21
Średnie HDI	307 658	3,04	147 427	1,52
Wysokie HDI	825 438	4,57	247 486	1,36
Bardzo wysokie HDI	1 017 459	8,17	231 093	1,46
Globalnie	2 261 419	5,20	684 996	1,49

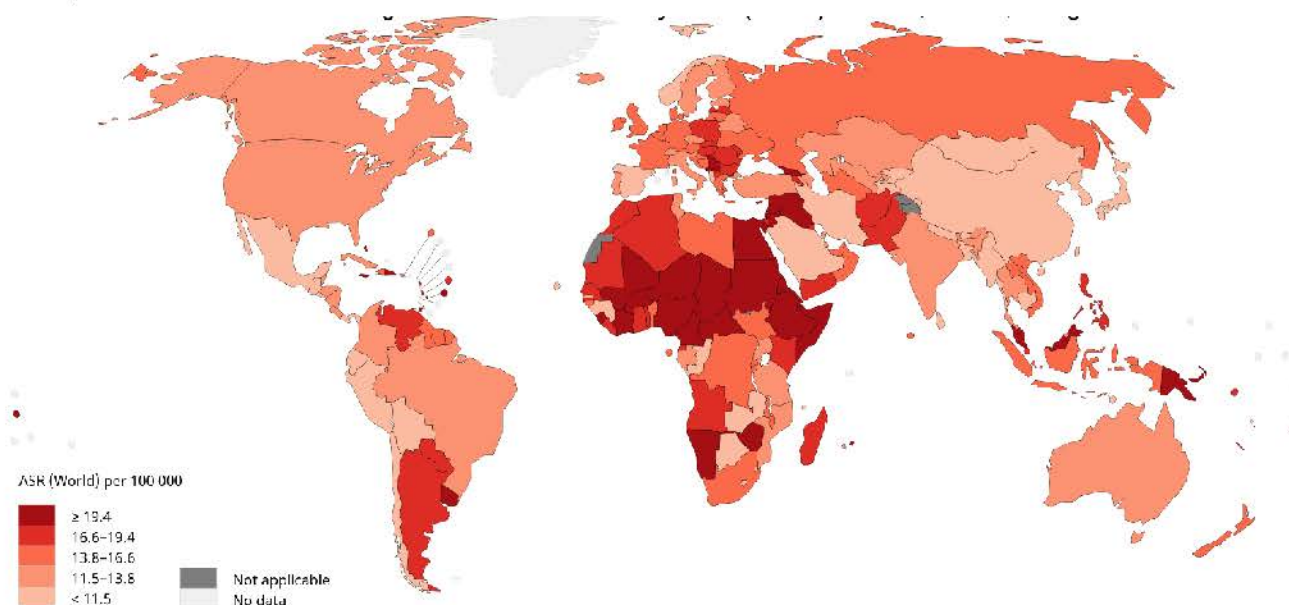
Ryc. 7. Standaryzowane względem wieku wskaźniki zachorowalności i umieralności na raka piersi w 2020 roku (GCO 2020a).



Ryc. 8. Standaryzowana względem wieku częstość występowania raka piersi na świecie w 2020 r. (GCO 2020).

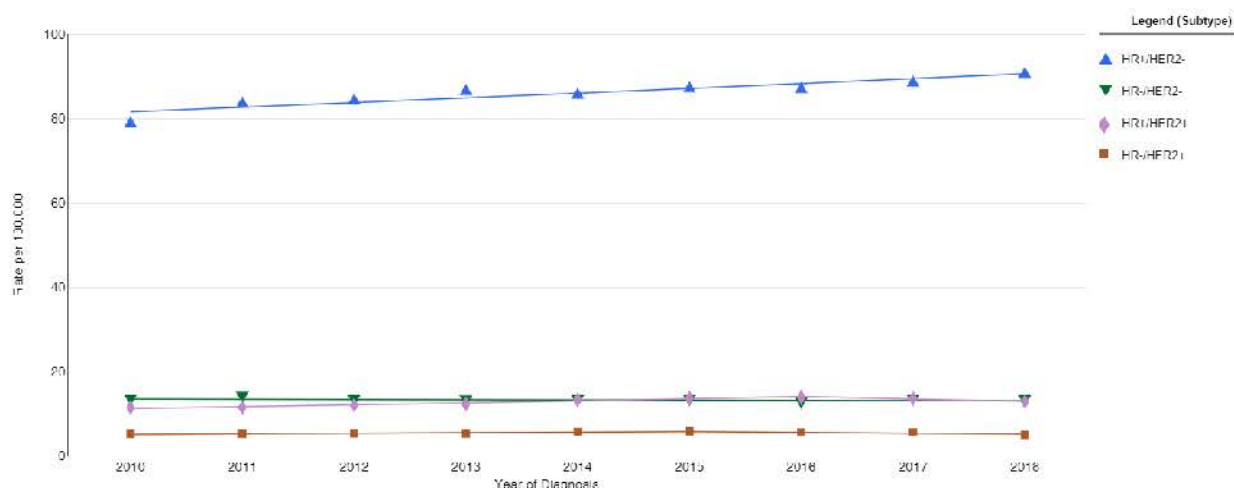


Ryc. 9. Standaryzowana względem wieku umieralność na raka piersi na świecie w 2020r. (GCO 2020).



Uwzględniając różne podtypy molekularne, większość przypadków raka piersi wykazuje ekspresję genów, kodujących receptor estrogenowy i progesteronowy oraz nadekspresję receptora HER-2. Najniższą zachorowalność obserwuje się w przypadku raka piersi HR-/HER-2(+) - patrz Ryc. 10 (NIH 2021).

Ryc. 10. Zachorowalność na raka piersi w zależności od podtypu molekularnego (NIH 2021).



Biorąc pod uwagę różne typy histologiczne raka piersi, największą chorobowością cechuje się rak rdzeniasty (37,9%), a najmniejszą inwazyjny rak zrazikowy (8,4%) (Su 2011). Na podstawie jednego z badań zaobserwowano, że częstość występowania TNBC w stadium I wynosiła 9%, w stadium II 14,9%, w stadium III 16,1%, a w stadium IV 15,1% (Howlader 2014).

Według danych pochodzących z badań przeprowadzonych w USA, skorygowana względem wieku częstość występowania TNBC w populacji chorych z rakiem piersi wynosi 13,1-15,5/100

000 osobolat (Kohler 2015, NIH 2021). Zaobserwowano również, że wartość wskaźnika zachorowalności jest różna w zależności od przynależności etnicznej. Zgodnie z danymi na 2018 rok, największe wartości przyjmuje on u kobiet z populacji afroamerykańskiej (włączając kobiety pochodzenia latynoskiego): 22,8/100 000 kobiet. Dla porównania, w populacji chorych niełatynoskich, rasy kaukaskiej ten współczynnik wynosi 12,1/100 000 kobiet, w populacji chorych pochodzenia latynoskiego 11,1/100 000 kobiet, w populacji Azjatów/pochodzących z Wysp Pacyfiku 8,7/100 000 kobiet, a u chorych pochodzenia indiańskiego/rdzennych mieszkańców Alaski 7,4/100 000 kobiet (NIH 2021).

Szczyt zachorowań na raka piersi występuje zazwyczaj u kobiet w wieku 50-69 lat (Stec 2019). Według danych odnoszących się do USA szczyt zachorowań na TNBC przypada na wiek 55-69 lat w przypadku pochodzenia latynoskiego i niełatynoskiego afroamerykańskiego oraz na 70-84 lata w pozostałych grupach etnicznych - patrz Tab. 9 (Acheampong 2020).

Tab. 9. Zachorowalność na TNBC ze względu na wiek i pochodzenie (Acheampong 2020).

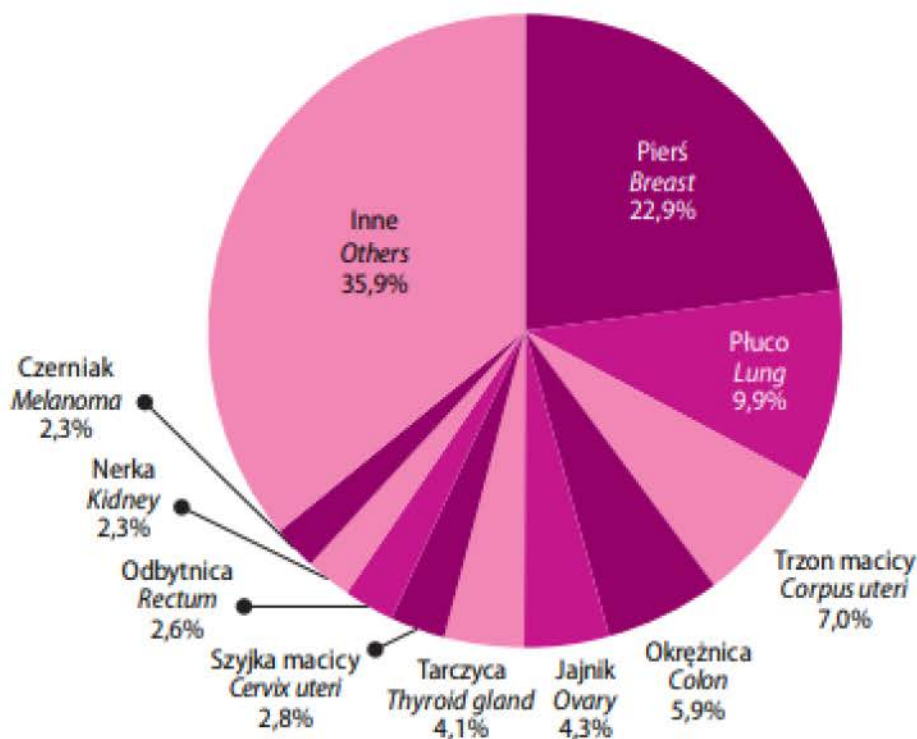
Pochodzenie etniczne	Wiek (lata)	Zachorowalność (na 100 000 osób)
Latynoskie	25-39	5,4
	40-54	15,5
	55-69	20,9
	70-84	20,2
Nielatynoskie afroamerykańskie	25-39	9,7
	40-54	34,6
	55-69	52,6
	70-84	49,6
Nielatynoskie azjatyckie/mieszkańcy Wysp na Pacyfiku	25-39	4
	40-54	12,3
	55-69	18
	70-84	18,8
Nielatynoskie kaukaskie	25-39	5,7
	40-54	17,5
	55-69	25,1
	70-84	27,8

Podsumowując, na podstawie danych literaturowych szacuje się, że potrójnie ujemny rak piersi stanowi 10-15% wszystkich przypadków raka piersi (ACS TNBC, Howard 2021).

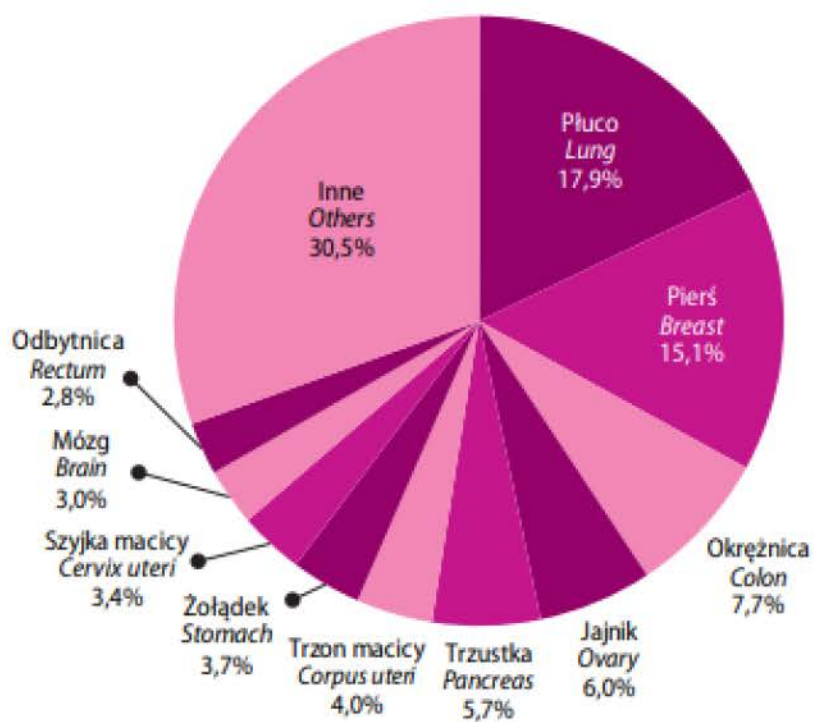
Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet w Polsce (22,9% zachorowań na nowotwory złośliwe w 2019 r. - Ryc. 11; standaryzowana zachorowalność na nowotwory złośliwe piersi w 2019 r. wyniosła 95/10⁵) i drugą najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych (15,1% w 2019 r. - Ryc. 12; standaryzowany współczynnik umieralności na nowotwory złośliwe piersi w 2019 r. wyniósł 33/10⁵; Didkowska 2021). U mężczyzn występuje bardzo rzadko - ok. 1% wszystkich rozpoznań raka piersi (Stec 2019). W Polsce rak piersi

najczęściej występuje u osób w wieku 65-69 lat (Tab. 10). Dane dotyczące zachorowalności i umieralności chorych na raka piersi w Polsce odnalezione na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów (lata 1999-2018) przedstawiono w Tab. 11 (kobiety) i Tab. 12 (mężczyźni). Dodatkowo na Ryc. 13 zestawiono w formie wykresu liczby zachorowań i zgonów na raka piersi, obserwowane na przestrzeni lat 1999-2019 (KRN Raporty). Brak jest danych epidemiologicznych dla TNBC w Polsce.

Ryc. 11. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w 2019 roku (Didkowska 2021).



Ryc. 12. Struktura zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w 2019 roku (Didkowska 2021).



Tab. 10. Liczby zachorowań na nowotwór piersi z uwzględnieniem płci i grup wieku w Polsce w 2019 roku (Didkowska 2021).

	Suma	0-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
Kobiety	19 620	0	0	0	8	79	292	697	1252	1591	1832	2120	2970	3377	2039	1107	1442	814
Mężczyźni	149	0	1	0	0	0	0	3	2	3	9	14	19	28	25	22	12	11

Tab. 11. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka piersi (C50) w Polsce w populacji kobiet w latach 1999-2019 (KRN Raporty).

Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
1999	10 903	54,89	38,78	4,23	4553	22,92	14,78	1,67
2000	11 853	59,66	41,82	4,56	4712	23,72	15,01	1,66
2001	12 118	60,98	42,36	4,67	4825	24,28	14,95	1,66
2002	12 132	61,54	41,98	4,62	4825	24,47	14,96	1,66
2003	11 733	59,55	40,22	4,45	4942	25,08	15,01	1,68
2004	12 049	61,16	40,65	4,53	4887	24,80	14,52	1,63
2005	13 385	67,94	44,50	4,97	5112	25,95	14,89	1,67
2006	13 322	67,64	44,16	4,92	5212	26,46	14,80	1,65
2007	14 484	73,53	47,71	5,40	5255	26,68	14,55	1,65
2008	14 576	73,96	47,15	5,32	5362	27,21	14,74	1,66
2009	15 752	79,84	50,37	5,66	5241	26,56	14,07	1,58
2010	15 784	79,44	49,58	5,58	5226	26,30	13,70	1,56
2011	16 534	83,19	51,77	5,83	5437	27,36	14,19	1,62
2012	17 000	85,74	51,93	5,81	5574	28,11	14,11	1,62
2013	17 142	86,28	51,82	5,84	5816	29,27	14,51	1,66
2014	17 379	87,50	51,62	5,81	5975	30,08	14,77	1,71

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
2015	18 106	91,23	52,89	5,91	6319	31,84	14,64	1,64
2016	18 615	93,85	54,05	6,03	6493	32,73	14,85	1,68
2017	18 529	93,42	53,03	5,93	6670	33,63	14,95	1,66
2018	18 869	95,16	53,33	5,95	6895	34,77	14,70	1,62
2019	19620	105,66	63,43	6,96	6951	37,43	19,61	1,94
2020*	24 644			7,19	ok. 8 805^			1,85

*dane pochodzą z raportu GLOBOCAN 2020. Poland. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-fact-sheets.pdf>; ^przyjęto, że wszystkie zgony z powodu raka piersi w Polsce w 2020 r. dotyczyły kobiet.

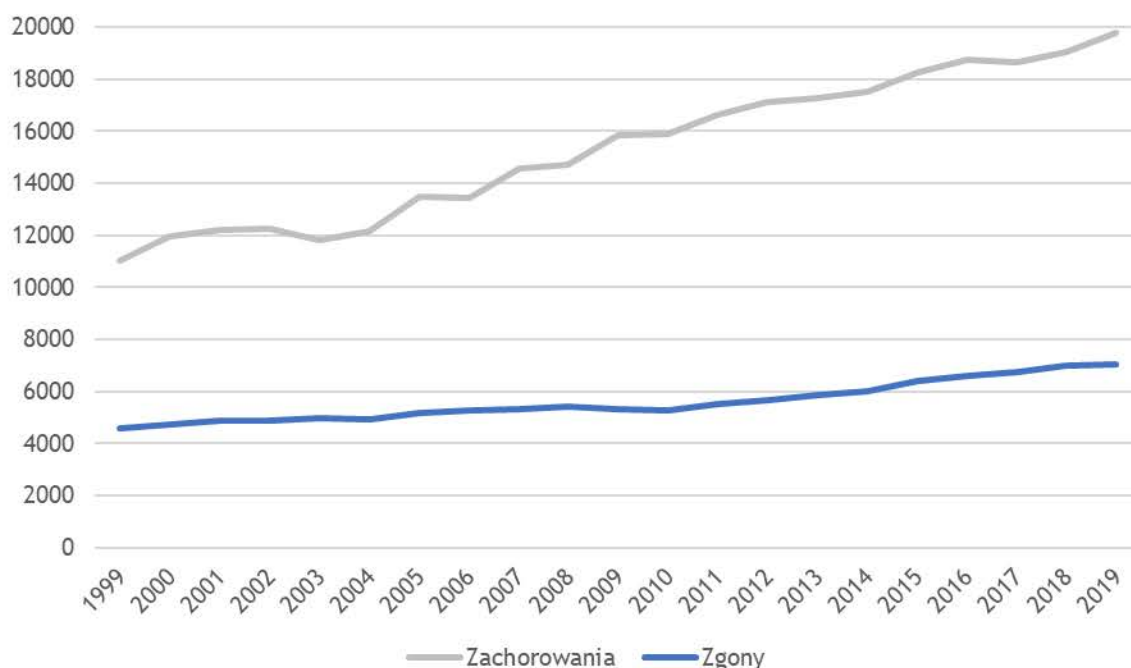
Tab. 12. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka piersi (C50) w Polsce w populacji mężczyzn w latach 1999-2019 (KRN Raporty).

Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
1999	103	0,55	0,44	0,05	45	0,24	0,19	0,02
2000	122	0,65	0,51	0,06	37	0,2	0,15	0,02
2001	110	0,59	0,45	0,05	51	0,27	0,2	0,02
2002	109	0,59	0,46	0,06	55	0,3	0,23	0,03
2003	98	0,53	0,38	0,05	41	0,22	0,16	0,02
2004	106	0,57	0,42	0,05	51	0,28	0,2	0,02
2005	98	0,53	0,38	0,05	51	0,28	0,19	0,02
2006	97	0,53	0,35	0,04	43	0,23	0,16	0,02
2007	87	0,47	0,34	0,04	45	0,24	0,17	0,02
2008	119	0,65	0,44	0,05	37	0,2	0,14	0,01
2009	112	0,61	0,43	0,05	69	0,37	0,24	0,03

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
2010	107	0,57	0,39	0,05	59	0,32	0,21	0,03
2011	109	0,58	0,37	0,05	60	0,32	0,2	0,02
2012	144	0,77	0,49	0,06	77	0,41	0,26	0,03
2013	144	0,78	0,49	0,06	65	0,35	0,2	0,02
2014	127	0,68	0,41	0,05	49	0,26	0,15	0,02
2015	139	0,75	0,44	0,06	67	0,36	0,19	0,02
2016	149	0,80	0,45	0,05	83	0,45	0,25	0,03
2017	138	0,74	0,42	0,05	71	0,38	0,2	0,02
2018	154	0,83	0,45	0,06	75	0,4	0,21	0,02
2019	149	0,75	0,35	0,04	83	0,42	0,15	0,02

Ryc. 13. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi (C50) w latach 1999-2019 w Polsce w populacji kobiet i mężczyzn łącznie (w oparciu o dane liczbowe z KRN; KRN Raporty).



Komentarz w ramach odpowiedzi na wezwanie do uzupełnień

Aby zaadresować prośbę Agencji dotyczącą rozpowszechnienia (chorobowości) miejscowo zaawansowanego oraz we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie pod kątem dostępnych danych, jednakże nie odnaleziono więcej danych niż przedstawiono w niniejszym rozdziale.

Ponadto należy podkreślić, że leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem +/- CHT będzie dotyczyło kobiet z nowozdiagnozowaną chorobą, więc liczba kobiet kwalifikujących się do terapii będzie wynikała bezpośrednio z zapadalności na TNBC, a nie z chorobowości. Tym samym brak zestawienia współczynników chorobowości TNBC nie stanowi ograniczenia wpływającego istotnie na wnioskowanie.

2.1.6 Obciążenie chorobą

W celu pomiaru obciążenia chorobą posłużono się wskaźnikiem DALY, który definiuje się jako lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life year*). Wskaźnik ten odzwierciedla lata życia utracone na skutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku życia w zdrowiu. Wartość DALY obliczana jest jako suma utraconych lat życia z powodu przedwczesnej umieralności w populacji - YLL (ang. *years of life lost*) oraz lat przeżytych w niepełnosprawności - YLD (ang. *disability adjusted life years*) dla osób z daną jednostką chorobową lub jej skutkami.

Zgodnie z danymi IHME na 2019 rok, w Polsce z powodu raka piersi utracono blisko 149 350 lat życia w zdrowiu (DALY), ponad 12 660 lat przeżytych w niepełnosprawności (YLD) oraz 166 094 lat życia z powodu przedwczesnej umieralności (YLL). Wartości YLL, YLD i DALY, związane z rakiem piersi w Polsce w 2019 r. zestawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Obciążenie rakiem piersi w Polsce - dane na 2019 r. (IHME 2019).

	YLL	YLD	DALY
ilość	166 093,96	12 660, 77	149 349,59
wskaźnik (na 100 000 osób)	432,15	32,94	391,4
roczny przyrost (1990-2019)	0,49%	2,36%	0,59 %

Ponadto odnaleziono raport, opublikowany w 2016 roku, którego celem było oszacowanie kosztów trzech chorób onkologicznych narządów kobiecych: raka piersi (C50), raka szyjki macicy (C53) i raka jajnika (C56). Raport sporządzono stosując metodę analizy kosztów choroby (ang. *cost-of-illness*), pochodzących z lat 2010-2014. Badanie bazuje na bezpośrednich danych medycznych (wydatki NFZ) i kosztach pośrednich, związanych ze stratami gospodarczymi, powstałymi na skutek zmniejszenia możliwości pracy przez osoby chore, a także ich opiekunów, co objawia się zmniejszeniem produkcji w gospodarce (Nojszewska 2016).

Wyniki wspomnianego raportu dla roku 2014, uwzględniające podział na poszczególne kategorie, przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Zestawienie wszystkich rodzajów kosztów gospodarczych dla społeczeństwa spowodowanych rakiem piersi (ICD-10: C50) w Polsce w roku 2014 (Nojszewska 2016).

Kategoria kosztów	2014 r.
Koszty bezpośrednie, mln PLN	
Wydatki NFZ	543,8
Koszty pośrednie, mln PLN	
Absenteizm chorych	527,0
Prezenteizm chorych	221,3
Absenteizm opiekunów	2,0
Prezenteizm opiekunów	552,1
Niesprawność do pracy	972,4
Przedwczesne zgony	794,4
Skutki dla sektora finansów publicznych, mln PLN	
Renty	126,0
Zasiłki chorobowe	59,8
Świadczenie rehabilitacyjne	44,6
Rehabilitacja lecznicza	3,2
Renty socjalne	0,8
Utracone dochody PIT	138,1
Utracone dochody CIT	53,7
Utracone dochody z akcyzy	111,2
Utracone dochody z VAT	216,0
Utracone składki na ubezpieczenie społeczne	406,6

Kategoria kosztów	2014 r.
Utracone składki na ubezpieczenie zdrowotne	115,0

Na podstawie zaprezentowanych wyników można stwierdzić, że najwyższe koszty ponoszone przez polskie społeczeństwo z powodu raka piersi dotyczą kosztów pośrednich - kosztów spowodowanych niesprawnością do pracy (972,4 mln PLN), w następnej kolejności przedwczesnych zgonów (794,4 mln PLN) oraz prezenteizmu opiekunów (552,1 mln PLN). Koszty przedstawione w każdej z powyższych kategorii przekraczają całkowite roczne wydatki poniesione przez NFZ w związku z leczeniem raka piersi (543,8 mln PLN). **Koszty pośrednie są zatem prawie 6-krotnie wyższe od kosztów bezpośrednich leczenia raka piersi.** Rak piersi powoduje też znaczne skutki dla sektora finansów publicznych w postaci rent, zasiłków chorobowych, świadczeń rehabilitacyjnych, rehabilitacji leczniczej, rent socjalnych, utraconych dochodów z różnych podatków czy utraconych składek na ubezpieczenie społeczne i zdrowotne. Wynoszą one ponad dwukrotnie więcej od kosztów bezpośrednich leczenia raka piersi (Nojszewska 2016).

W przedstawionym raporcie podkreślana jest rola właściwej polityki zdrowotnej. Autorzy nadmieniają, że decyzje polegające na dążeniu do minimalizacji bieżących wydatków na leczenie, czyli kosztów bezpośrednich, doprowadzą do dynamicznego wzrostu kosztów gospodarczych w sytuacji kiedy decydenci będą podejmować decyzje jedynie z perspektywy płatnika i to w krótkim okresie. Autorzy sugerują również, że należy się zastanowić, czy **kosztów leczenia nie powinno się traktować jako inwestycji w kapitał ludzki. Wykorzystywanie drogich, ale skutecznych metod leczenia, jak np. medycyna personalizowana, pozwoli skutecznie leczyć ludzi i przywracać ich społeczeństwu i gospodarce. Należy też pamiętać o ograniczeniu ludzkiego cierpienia chorych oraz ich rodzin** (Nojszewska 2016).

Oceniając społeczne i ekonomiczne konsekwencje, związane z rozpatrywanym problemem zdrowotnym, należy brać pod uwagę, że nowotwory piersi (wraz z nowotworami szyjki macicy i jajnika) należą do najczęstszych pod względem zachorowalności i umieralności chorób nowotworowych, rozpoznawanych u kobiet młodych, tj. w wieku 22-44 lata. Skutkiem tego są straty gospodarcze związane m.in. z niewytworzoną produkcją, która zostałaby wytworzona, gdyby przedwcześnie zmarli chorzy żyli i pracowali aż do osiągnięcia ustawowego wieku emerytalnego. W 2010 roku koszty pośrednie będące rezultatem zgonów chorych na nowotwór piersi wynosiły 624,2 mln PLN i wzrosły do 794,4 mln PLN w 2014 roku (patrz Tab. 15) (Nojszewska 2016).

Tab. 15. Koszty pośrednie związane ze zgonami chorych na nowotwór piersi (Nojszewska 2016*).

Rok	Koszt pośredni, PLN	Koszt pośredni jako % PKB
2010	624 186 341,01	0,0432
2011	672 232 943,59	0,0429
2012	648 304 535,40	0,0398
2013	724 117 335,34	0,0437
2014	794 411 570,65	0,0462

* w oparciu o dane ZUS, KRUS i GUS.

Ważnym elementem finansowo obciążającym społeczeństwo w związku z chorobowością na raka piersi są koszty ponoszone na skutek absencji chorobowej pacjentów z rozpoznaniem raka piersi. Rak piersi zwykle wiąże się z występowaniem uciążliwych objawów, które często warunkują upośledzenie sprawności chorych, czego skutkiem jest przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Na podstawie danych portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu rozpoznania C50 (rak piersi) w 2021 roku wydano 57 200 świadczeń lekarskich, stwierdzających czasową niezdolność do pracy, co przełożyło się na łącznie 1 247 172 dni absencji chorobowej (ZUS 2022).

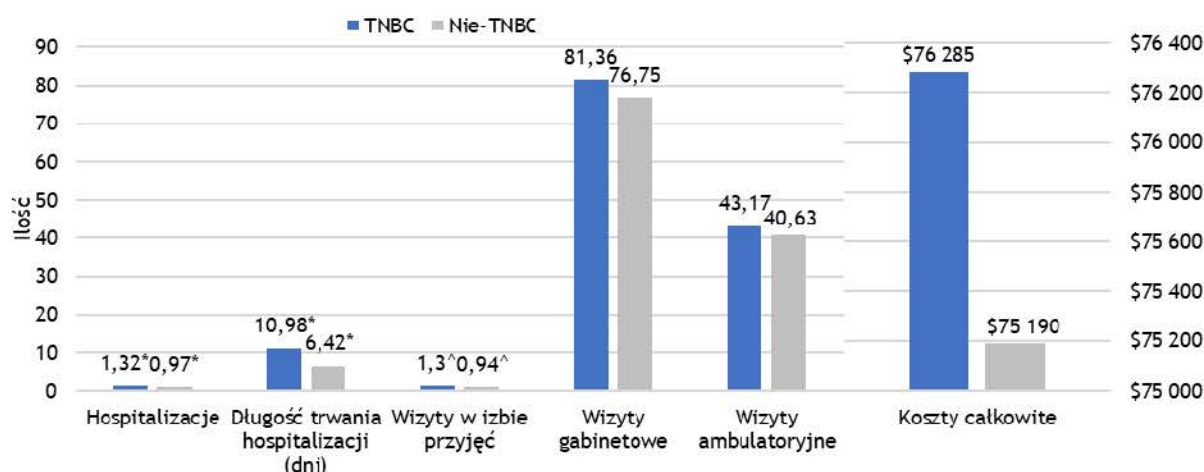
W sytuacji kiedy chory wyczerpał okres pobierania zasiłku chorobowego i dalej pozostaje niezdolny do pracy, a dalsze leczenie lub rehabilitacja rokuje odzyskanie zdolności do pracy, ubezpieczonemu przysługuje prawo do otrzymania świadczenia rehabilitacyjnego najdłużej na 12 miesięcy. W 2020 roku orzeczenia pierwszorazowe, uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C50 według klasyfikacji ICD-10 otrzymało 3 560 osób (w tym 3 527 kobiet). Orzeczenia ponowne otrzymało 1 568 osób (z czego 1 549 kobiet) (ZUS 2022).

W razie wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi ponad 12 miesięcy, ubezpieczonemu przysługuje prawo do otrzymywania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. W 2020 roku ogółem (tj. łącznie z powodu niezdolności do samodzielnej egzystencji, całkowitej niezdolności do pracy i częściowej niezdolności do pracy) wydano 1 514 pierwszorazowych oraz 2 975 ponownych orzeczeń rentownych. W przypadku kiedy chory ma rozpoznaną chorobę, prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy, może ubiegać się także o rentę socjalną (ZUS 2022).

W retrospektywnej analizie bazy danych, z wykorzystaniem rejestru IOM w USA dla lat 1999-2009 zestawiono wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej (ang. *healthcare resource utilization*, HCRU) i koszty, odnoszące się do pacjentów w I-III stadium TNBC (n=403) oraz do pacjentów z rakiem nie-TNBC. Porównanie to wypadło na niekorzyść chorych z I-III stadium TNBC pod względem następujących parametrów - patrz Ryc. 14 (Baser 2012):

- ilości rocznych hospitalizacji (1,32 vs 0,97; $p < 0,0001$);
- długości trwania hospitalizacji w ciągu roku (10,98 vs 6,42; $p < 0,0001$);
- ilości wizyt w izbie przyjęć (1,3 vs 0,94; $p = 0,029$);
- ilości wizyt gabinetowych (81,36 vs 76,75);
- ilości wizyt ambulatoryjnych (43,17 vs 40,53);
- całkowitych kosztów opieki zdrowotnej (\$76 285 vs \$75 190).

Ryc. 14. Zestawienie wykorzystania zasobów i koszty opieki zdrowotnej (Baser 2012).



*p<0,0001; ^p=0,029.

Wpływ na jakość życia

Rak piersi wpływa na jakość życia pacjentów we wszystkich sferach, w tym na funkcjonowanie w sferze emocjonalnej/psychicznej, funkcjonowanie w sferze fizycznej, poziom energii, relacje z innymi i inne. Chorzy doświadczają stresu z powodu strachu przed śmiercią lub progresją choroby, a także z powodu zmiany obrazu własnego ciała oraz troski o bliskich (Holmstrom 2015). Pacjenci z TNBC znacznie częściej mają gorsze wyniki HRQoL (jakość życia związana ze zdrowiem, ang. *health-related quality of life*) w porównaniu do pacjentów z innymi typami raka piersi. Część z uzyskanych wyników jest skutkiem toksyczności związanej z leczeniem (GVD 2021).

Oszacowano, że około 1/3 pacjentek z rozpoznaniem raka piersi spełnia kryteria zaburzeń depresyjnych, a 6% zaburzeń lękowych według skali *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Mosher 2013, Willis 2015).

Przeprowadzono internetową ankietę, składającą się z 80 pytań, której celem było ustalenie, czy pacjentki z TNBC doświadczają większych zaburzeń emocjonalnych w porównaniu z chorymi na inne podtypy raka piersi. Odpowiedzi 656 kobiet z TNBC (25,1%) porównano z odpowiedziami 1954 kobiet z innymi podtypami raka piersi (74,9%). Wyniki ankiety wskazują, że chore na TNBC częściej raportowały lęk i niepokój (wysoki poziom lęku: odpowiednio 67% vs 62%; p=0,046) i silny niepokój: odpowiednio 68% vs 64%; p=0,046). Najsilniejszym modyfikatorem zmian w sferze emocjonalnej u chorych na TNBC okazało się być stadium raka (pacjenci z TNBC w stadium II lub wyższym raka wykazali najmniejszy spadek negatywnych emocji w porównaniu z odpowiednimi chorymi na inne podtypy raka piersi) (Swiger 2014). Potwierdzają to także wyniki badania przekrojowego, w którym badano HRQoL u dorosłych afro-amerykańskich kobiet w wieku powyżej 50 lat, u których zdiagnozowano inwazyjnego raka piersi pomiędzy rokiem 2009 a 2012 (badanie przeprowadzone w USA, N=355). Pacjenci z TNBC częściej zgłaszali stosowanie wcześniejszej chemioterapii, wyższy poziom depresji, lęku czy częstsze występowanie natrętnych myśli w porównaniu do chorych z innymi typami raka piersi (p<0,05). Pacjenci z TNBC oceniali swoją jakość życia jako niższą - według kwestionariusza FACT-B (ang. *the Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast*; 90,1 [95%CI: 76,2; 104,1]) w porównaniu z chorymi na inne typy raka piersi (98,5 [95%CI: 84,7, 112,3], p<0,05). Odnotowano również istotne związki między wynikami FACT-B

a przychodami, rezultatami chemioterapii, aktualnym stanem zdrowia, stresem, lękiem i fatalizmem (Vadaparampil 2017). Zestawienie wyników przedstawiono w Tab. 16.

Chemioterapia, podstawa leczenia pacjentów z TNBC, wiąże się z szeregiem skutków ubocznych (m.in. zmęczenie, łysienie, ból i problemy żołądkowo-jelitowe: nudności, wymioty, biegunka), które mają znaczący wpływ na jakość życia (Holmstrom 2015). Ponadto czas bez progresji choroby po kolejnych liniach leczenia standardową chemioterapią w przypadku potrójnie ujemnego raka piersi jest krótki (Janni 2019), a dołączanie innych terapii lekowych zwykle negatywnie wpływa na HRQoL (ang. *health-related quality of life*) z powodu występowania uciążliwych zdarzeń niepożądanych (Kaufman 2020).

Tab. 16. Przewidywana jakość życia (HRQoL) kobiet z TNBC i innymi rakami piersi (Vadaparampil 2017).

	TNBC (n=77a)		inne niż TNBC raki piersi (n=238)	
	Współczynnik regresji lub średni wynik FACT-B	p	Współczynnik regresji lub średni wynik FACT-B	p
Przychody				
< \$25 000	89,3	0,041	-	ns
\$25 000-\$40 000	86,2		-	
≥ \$50 000	96,2		-	
Wiek w chwili diagnozy	-	ns	-0,39	0,006
Chemioterapia				
Nie	96,7	0,035	100,1	0,002
Tak	84,4		93,6	
Aktualny stan zdrowia				
Bardzo dobry lub doskonały	103,9	<0,0001	100,2	0,048
Dobry	85,6		96,9	
Dostateczny lub słaby	82,1		93,5	
Ograniczenia w pełnieniu ról				
Nie	96,8	0,001	102,2	0,001
Tak	84,2		91,5	
HADS lęk	-1,647	0,0002	-1,084	0,0008
HADS depresja	-	ns	-1,444	0,0001
Strach przed nowotworem	-	ns	-4,65	0,0001
Stres związany z miejskim życiem	-0,756	0,0001	-0,725	0,0001
Kraj urodzenia				
Inny	-	ns	0,012	0,012
USA	-			

	TNBC (n=77a)		inne niż TNBC raki piersi (n=238)	
	Współczynnik regresji lub średni wynik FACT-B	p	Współczynnik regresji lub średni wynik FACT-B	p
Orientacja prezentystyczna	-	ns	-0,714	0,033
Kolektywizm	-2,231	0,004	-	ns
Fatalizm	-0,594	0,009	-	ns

2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne

Poniżej opisano postępowanie medyczne w raku piersi w oparciu o najważniejsze rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w raku piersi¹ (PTOK 2020).

Wybór metod leczenia raka piersi opiera się na ocenie klinicznej i patomorfologicznej, z uwzględnieniem typu histologicznego i stopnia złośliwości nowotworu, ekspresji ER/PR, HER-2 i Ki67, zaawansowania ogniska w piersi, obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, obecności, lokalizacji i rozległości przerzutów w odległych narządach, dolegliwości związanych z nowotworem, stanów stwarzających bezpośrednio zagrożenie życia, stanu menopauzalnego i wieku chorej, stanu sprawności, przebytych i współistniejących chorób oraz ich leczenia, a także preferencji chorych (I, A). Brak receptorów hormonalnych wyklucza skuteczność leczenia hormonalnego, natomiast brak receptora HER-2 uniemożliwia zastosowanie immunoterapii skierowanej na ten receptor. W związku z powyższym możliwości i skuteczność standardowego leczenia, opierającego się na wielolekowej chemioterapii, są ograniczone (Nowacka-Zawisza 2013, Siminiak 2020).

Rak przedinwazyjny (stopień 0)

Rak zrazikowy *in situ* jest zmianą łagodną, w większości przypadków niewymagającą postępowania miejscowego (I, A). W leczeniu raka przewodowego *in situ* zalecane jest miejscowe usunięcie zmiany, bez usuwania węzłów chłonnych oraz leczenie uzupełniające RT (radioterapią; I, A). W tym przypadku rekomendowane jest zachowanie marginesu tkanek wolnych od nowotworu ≥ 2 mm (III, B). W szczegółowo zdefiniowanych przypadkach raka przewodowego zalecana jest amputacja prosta z ewentualną rekonstrukcją (IV, B). U chorych

¹ Wytyczne PTOK 2020 charakteryzują następujące parametry:

1. Jakość dowodów naukowych:

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 praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów.

2. Kategorie rekomendacji:

A – Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej;

B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej;

C – Wskazania określane indywidualnie.

z cechą HR+ należy zastosować chemioterapię pooperacyjną, złożoną z tamoksifenu - u chorych przed menopauzą lub z tamoksifenu bądź inhibitora aromatazy (IA) - u chorych po menopauzie (I, B).

Leczenie chorych w stopniach I i II

Leczenie z oszczędzeniem piersi i/lub amputacja piersi

Leczeniem z wyboru chorych na wczesnego raka piersi jest usunięcie miejscowej zmiany uzupełnione RT (I, A). Jeśli pierwszy zabieg okazał się niedoszczętny, w zależności od sytuacji klinicznej należy go poszerzyć lub wykonać amputację (II, A). Amputację piersi należy wykonać w przypadku przeciwwskazań do leczenia oszczędzającego lub na życzenie chorej (II, B).

Zabiegi w obrębie regionalnych węzłów chłonnych

Biopsję węzła wartowniczego (ang. *sentinel lymph node biopsy*, SLNB) należy wykonywać u chorych na wczesnego raka piersi, u których przed operacją nie stwierdza się przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (I, A). Jeśli węzły wartownicze nie są zajęte przerzutami lub w 1-2 węzłach wartowniczych obecne są mikroprzerzuty, nie ma wskazań do dalszego miejscowego leczenia obszarów węzłowych (I, B). U chorych z cechą T1 lub T2 cN0 i przerzutami w 1-2 węzłach wartowniczych, które nie otrzymały wcześniej leczenia systemowego, od limfadenektomii można odstąpić w przypadku leczenia oszczędzającego z zastosowaniem RT całej piersi (I, B). U chorych z przerzutami w 1-2 węzłach wartowniczych poddanych amputacji piersi lub zabiegowi oszczędzającemu alternatywą dla limfadenektomii pachowej jest RT pachy (I, A). U chorych z wyjściową cechą cN0 otrzymujących przedoperacyjne leczenie systemowe SLNB można wykonać przed lub po jego zakończeniu (II, B). SLNB można wykonać u chorych z wyjściową cechą pN+ (ocenioną na podstawie biopsji cienko- lub gruboigłowej), u których pod wpływem przedoperacyjnego leczenia systemowego uzyskano całkowitą remisję kliniczną zmian węzłowych, przy czym w tym przypadku konieczne są: ocena co najmniej 3 węzłów chłonnych oraz zastosowanie podwójnego znakowania węzłów wartowniczych (III, B). Limfadenektomię pachową powinno się wykonywać u chorych z kliniczną obecnością przerzutów w węzłach chłonnych (cecha cN+), z przeciwwskazaniami do wykonania SLNB lub jeśli nie udało się zidentyfikować węzłów wartowniczych (II, B).

Zabiegi rekonstrukcyjne piersi

Każdej chorej należy zapewnić możliwość wykonania rekonstrukcji piersi (III, A). Wykonanie bezwzględnej rekonstrukcji piersi nie zmienia wskazań do uzupełniającego leczenia systemowego i RT (II, A).

Pooperacyjna radioterapia

Pooperacyjna RT stanowi niezbędną składową leczenia wszystkich chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu z zachowaniem piersi (I, A). W RT pooperacyjnej raka piersi zaleca się dawkę 40 Gy w 15 frakcjach w ciągu 3 tygodni (I, A) lub (u chorych po zabiegu oszczędzającym) 26 Gy w 5 frakcjach w ciągu 1 tygodnia (wyłącznie u chorych napromieniowanych bez obszarów węzłowych, pod warunkiem uzyskania wysokiej homogenności dawki) (I, B). U chorych o podwyższonym ryzyku wznowy na łożę po wyciętym guzie należy podać dodatkową dawkę (boost) 10-15 Gy (wiązka fotonowa lub elektronowa w 4-8 frakcjach lub brachyterapia) (I, A). Z postępowania tego można zrezygnować w grupach o niskim ryzyku nawrotu (doszczętnie wycięty guz w stopniu T1, G1-2 bez rozległego

komponentu DCIS oraz wiek powyżej 50. rż.) (II, B). U chorych z bardzo niskim ryzykiem nawrotu alternatywą dla RT całej piersi jest zastosowanie RT części piersi (II, B). Uzupełniającą RT należy przeprowadzić po zakończeniu uzupełniającej CHT (chemioterapii; II, B). Radioterapię po amputacji należy stosować w następujących przypadkach:

- u wszystkich chorych z cechą T4 lub z obecnością przerzutów w co najmniej 4 pachowych węzłach chłonnych (I, A);
- u chorych z przerzutami w 1-3 węzłach pachowych, zwłaszcza jeśli towarzyszą im inne niekorzystne czynniki (wiek do 40 lat, HR-, G3 lub naciekanie naczyń limfatycznych) (II, B);
- w przypadku wąskich (< 1 mm) marginesów chirurgicznych (III, B);
- u chorych z cechą T3N0 i dodatkowymi czynnikami ryzyka (III, B).

Wskazania do RT okolic węzłowych u osób poddanych zabiegom oszczędzającym są takie same jak u chorych po amputacji piersi (I, A).

Okłooperacyjne leczenie systemowe

Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można – w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej – stosować przed operacją lub po jej przeprowadzeniu (I, A) – patrz Ryc. 15. Skuteczność obu strategii w guzach pierwotnie resekcyjnych jest podobna. W ostatnich latach istnieje jednak tendencja do częstszego stosowania przedoperacyjnego (indukcyjnego, neoadjuwantowego) leczenia systemowego, pozwala ono bowiem ograniczyć zakres operacji w obrębie piersi i pachy oraz ocenić indywidualną odpowiedź na zastosowaną metodę leczenia systemowego. Przed rozpoczęciem przedoperacyjnego leczenia systemowego konieczne są ustalenie pełnego rozpoznania histopatologicznego, oznaczenie ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki67 oraz ocena zaawansowania nowotworu (IV, A). Przedoperacyjne leczenie systemowe należy stosować w stopniach zaawansowania IIB i III oraz rozważyć w II stopniu z cechą \geq T2 lub N1, zwłaszcza w podtypach potrójnie ujemnym oraz HER2+, a także w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu leczenia miejscowego (II, B).

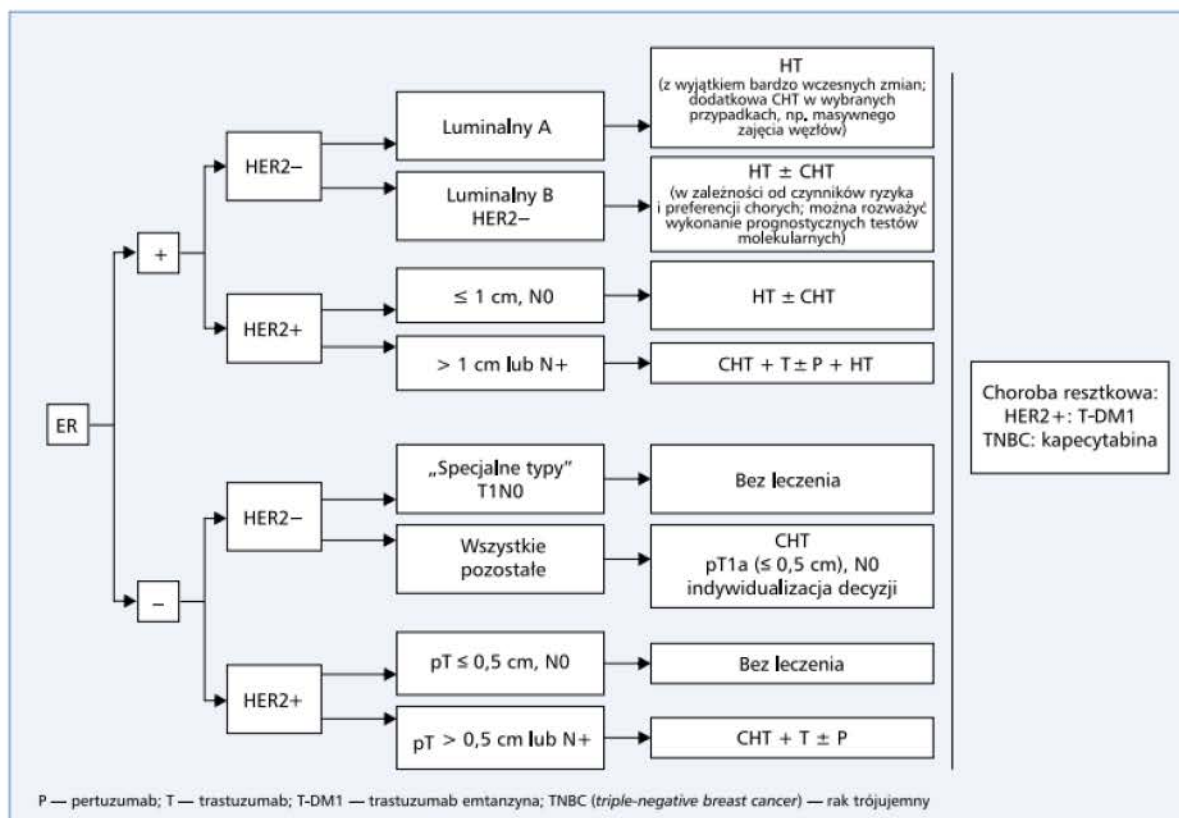
Pooperacyjne leczenie systemowe należy, w miarę możliwości, rozpocząć w ciągu 4-6 tygodni od operacji (szczególnie w przypadku raka potrójnie ujemnego) (III, C).

Rodzaj okołooperacyjnego leczenia systemowego zależy od biologicznego podtypu raka (I, A) – patrz tab. Tab. 17.

W rakach o fenotypie HR+/HER-2(-) leczeniem uzupełniającym z wyboru jest HT (I, A), a wskazania do zastosowania dodatkowo CHT określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych (II, B). W rakach HER-2(+) u większości chorych należy stosować CHT w skojarzeniu z leczeniem anty-HER-2 (I, A), a w przypadku równoczesnej cechy HR+ – dodatkowo z późniejszą HT (II, A). W rakach potrójnie ujemnych u większości chorych należy stosować CHT (I, A; brak leczenia okołooperacyjnego dotyczy jedynie „specjalnych typów” TNBC jak T1N0 niestanowiący przedmiotu niniejszej analizy). Nie należy stosować równocześnie uzupełniającej CHT i HT (I, A).²

² Z wyjątkiem analogów LHRH podawanych w celu zmniejszenia ryzyka przedwczesnej menopauzy i utraty płodności (I, A).

Ryc. 15. Ogólne zasady okołooperacyjnego leczenia systemowego we wczesnym raku piersi.



Tab. 17. Wybór uzupełniającego leczenia systemowego z uwzględnieniem biologicznych podtypów raka, określonych na podstawie oceny IHC (PTOK 2020).

Podtyp raka	Leczenie	Uwagi
Luminalny A	HT	CHT w przypadku zajęcia > 4 węzłów chłonnych lub innych czynników ryzyka
Luminalny B, HER-2 (-)	HT ± CHT (większość chorych)	Zastosowanie CHT i jej rodzaj są zależne od nasilenia ekspresji receptorów hormonalnych, stopnia ryzyka i preferencji chorych
Luminalny B, HER-2 (+)	CHT + trastuzumab + HT	Brak danych na temat leczenia bez zastosowania CHT
Nieluminalny HER-2 (+)	CHT + trastuzumab	Trastuzumab zalecany od stopnia T1b (średnica > 5 mm)* i u chorych z pN+
Rak potrójnie ujemny, bez specjalnego podtypu (dawniej przewodowy)	CHT	
Specjalne typy histologiczne		
ER (+)	HT	
ER (-)	CHT	We wczesnym (T1-2N0) raku apokrynowym i gruczołowo-torbielowatym można zrezygnować z CHT.

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

Hormonoterapia (HT)

Hormonoterapię stosuje się u chorych na raka piersi z ekspresją ER w > 1% komórek. Raki piersi z niską ekspresją ER (1-9%) mają jednak zwykle przebieg typowy dla raków hormononiezależnych, co stanowi na ogół wskazanie do zastosowania oprócz HT także CHT. W uzupełniającej HT stosuje się tamoksyfen, niesteroidowe inhibitory aromatazy (IA) – anastrozol i letrozol, steroidowy IA – eksemestan, analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) – goserelinę, leuprorelinę i tryptorelinę oraz, w wybranych przypadkach, obustronne usunięcie przydatków (kastacja chirurgiczna).

Hormonoterapia przed menopauzą

Podstawowym lekiem hormonalnym u chorych przed menopauzą jest tamoksyfen przyjmowany przez 5-10 lat (I, A). U chorych, u których w trakcie leczenia tamoksyfenem doszło do potwierdzonej biochemicznie menopauzy, można kontynuować HT z zastosowaniem inhibitorów aromatazy (IA; I, B). Przedłużenie stosowania HT powyżej 5 lat można zastosować u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych (II, B). U chorych przed menopauzą nie należy stosować IA bez równoczesnej supresji jajników (III, A). Zastosowanie analogu GnRH w połączeniu z tamoksyfenem lub eksemestaniem jest uzasadnione u chorych w wieku < 35 lat, a także u chorych, u których wcześniejsza uzupełniająca CHT nie wywołała menopauzy (I, B). U chorych w wieku rozrodczym zastosowanie analogów GnRH w trakcie okołoperacyjnej CHT zmniejsza ryzyko przedwczesnej menopauzy i utraty płodności (I, B).

Hormonoterapia po menopauzie

U chorych po menopauzie z rozpoznaniem luminalnego A lub luminalnego B HER-2(-) raka piersi leczeniem z wyboru jest HT (I, A). W HT pooperacyjnej chorych po menopauzie stosuje się tamoksyfen przez 5-10 lat, IA lub sekwencję tych leków (I, A).

Z wyjątkiem chorych o niskim ryzyku nawrotu HT pooperacyjna powinna przynajmniej w części zawierać IA (II, B). W HT pooperacyjnej IA można stosować od początku oraz po 2-3 lub 5 latach leczenia tamoksyfenem (I, A). Przedłużenie HT powyżej 5 lat należy rozważyć u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych (II, B).

Chemioterapie

Okołoperacyjną CHT należy stosować przez 3-6 miesięcy (4-8 cykli) (I, A). U większości chorych w CHT przedoperacyjnej i pooperacyjnej zaleca się sekwencyjne stosowanie wielolekowych schematów opartych na antracyklinach i taksoidach (I, A). U chorych z grup pośredniego ryzyka (HR+, N0) wystarczające może być podanie 4 cykli CHT (AC, EC lub TC) (I, B). Nie zaleca się jednoczesowego stosowania antracyklin i taksoidów (np. AT, TAC) (III, B). W leczeniu okołoperacyjnym nieuzasadnione jest stosowanie schematów zawierających fluorouracyl (np. FAC czy FEC) (I, B). U chorych na raka HR- i luminalnego B, zwłaszcza w młodym wieku, wskazane jest skrócenie przerw pomiędzy cyklami CHT zawierającej antracykliny (tzw. schematy *dose-dense*) (I, B). W raku potrójnie ujemnym można zastosować przedoperacyjną CHT z użyciem pochodnych platyny (I, B). W leczeniu okołoperacyjnym nosicielek mutacji BRCA1/2 nie zaleca się stosowania pochodnych platyny, natomiast chore te, oprócz antracyklin i taksoidów, powinny otrzymać cyklofosfamid (II, C). Zaplanowaną CHT przedoperacyjną, niezależnie od stopnia regresji guza, należy podać w całości przed zabiegiem, nie należy jej dzielić na okres przed operacją i po niej (III, B). Jeśli w trakcie

CHT przedoperacyjnej dojdzie do progresji, należy rozważyć wykonanie operacji, zastosowanie radykalnej RT lub innego schematu CHT, potencjalnie niewykazującego krzyżowej oporności z zastosowanym pierwotnie (III, C). U chorych na raka potrójnie ujemnego lub luminalnego B, u których po zastosowaniu przedoperacyjnej CHT nie uzyskano pCR, można rozważyć podanie po operacji 6-8 cykli kapecytabiny (I, B). Wszystkie chore przed menopauzą, u których przewiduje się zastosowanie CHT, powinny zostać poinformowane o jej potencjalnym wpływie na płodność oraz o metodach zmniejszających to ryzyko (III, A).

Leczenie anty-HER-2

W leczeniu okołooperacyjnym chorych z cechą HER-2(+) zaleca się kojarzenie CHT z leczeniem anty-HER-2 podawanym łącznie przez rok, jeśli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia działań niepożądanych o istotnym znaczeniu klinicznym (I, A). W uzasadnionych przypadkach można rozważyć skrócenie leczenia anty-HER-2 do 6 miesięcy (I, B). Trastuzumab należy podawać dożylnie co 3 tygodnie (w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg) lub podskórnie (w stałej dawce 600 mg co 3 tygodnie) (I, A). U chorych z grupy wysokiego ryzyka w leczeniu przedoperacyjnym można rozważyć tzw. podwójną blokadę z użyciem trastuzumabu i pertuzumabu w skojarzeniu z CHT (I, B). U chorych, u których po leczeniu przedoperacyjnym zawierającym skojarzenie CHT z trastuzumabem lub trastuzumabem i pertuzumabem nie uzyskano pCR, po operacji należy zastosować T-DM1 (I, A). U chorych z cechą N+ w leczeniu pooperacyjnym można rozważyć tzw. podwójną blokadę z użyciem trastuzumabu i pertuzumabu (I, C). U chorych w stopniu T1N0 w leczeniu pooperacyjnym wystarczające jest podanie wyłącznie paklitakselu (80 mg/m² co tydzień przez 12 tygodni) w skojarzeniu z trastuzumabem przez 12 miesięcy (II, B). U chorych HR+ otrzymujących CHT i leczenie anty-HER-2 bezpośrednio po zakończeniu CHT należy rozpocząć HT (II, B).

Leczenie chorych w stopniach T3N0 i III

Przed rozpoczęciem leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi oprócz rutynowych badań stosowanych we wczesnym raku piersi należy wykonać badania obrazowe płuc, jamy brzusznej i kości oraz ocenę czynności szpiku, wątroby i nerek, a u chorych z objawami sugerującymi zajęcie ośrodkowego układu nerwowego – dodatkowo badanie obrazowe mózgu (III, A). Większość chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wymaga wstępnego leczenia systemowego poprzedzającego chirurgię i RT (I, A). W leczeniu systemowym miejscowo zaawansowanego raka piersi stosuje się takie same zasady kwalifikacji i metody jak w pierwotnie resekcyjnym raku piersi (II, A). U wszystkich chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi należy zastosować uzupełniającą RT, która po zabiegu oszczędzającym obejmuje pierś, natomiast po amputacji – ścianę klatki piersiowej, w obu wypadkach z węzłami chłonnymi okolicy nadobojczykowej (I, A). U chorych na raka zapalnego kwalifikujących się do operacji po indukcyjnym leczeniu systemowym postępowaniem z wyboru jest amputacja piersi bez jednoczesnej rekonstrukcji (III, A).

Leczenie nawrotów miejscowych lub regionalnych

U chorych z nawrotem miejscowym lub regionalnym przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania obrazowe płuc, jamy brzusznej i kości oraz ocenę czynności szpiku, wątroby i nerek, a u chorych z objawami sugerującymi zajęcie ośrodkowego układu nerwowego – badanie obrazowe mózgu (II, A). W przypadku nawrotów miejscowych i regionalnych należy zawsze rozważyć możliwość zastosowania leczenia o intencji radykalnej

(II, A). U większości chorych z nawrotem w piersi po pierwotnym leczeniu oszczędzającym należy wykonać amputację (II, A). Ponowny zabieg oszczędzający można rozważyć w wybranych przypadkach, w zależności od wielkości i lokalizacji nawrotu oraz preferencji chorej (III, C). U chorych, które nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, należy rozważyć RT radykalną lub paliatywną (III, B). U chorych HR (-) z miejscowym lub regionalnym nawrotem w uzupełnieniu leczenia miejscowego należy zastosować CHT (II, B). U chorych z cechą HR+ w uzupełnieniu leczenia miejscowego należy zastosować HT (II, B). U chorych z cechą HER-2(+) wskazane jest zastosowanie trastuzumabu, zwłaszcza jeżeli nie był wcześniej stosowany lub od zakończenia jego podawania w leczeniu uzupełniającym upłynęło więcej niż 12 miesięcy (II, B). Wyłączne leczenie systemowe chorych z miejscowym lub regionalnym nawrotem raka piersi jest dopuszczalne jedynie wówczas, gdy nie ma możliwości zastosowania radykalnych metod miejscowych (III, C).

Leczenie chorych w stopniu IV

W wyborze leczenia zaawansowanego raka piersi należy uwzględnić typ nowotworu, jego rozległość i lokalizację zmian, dynamikę wzrostu, wcześniej zastosowane leczenie i odpowiedź na nie oraz stan ogólny, schorzenia współistniejące i preferencje chorych (I, A). U chorych z cechą HR+ należy w pierwszej kolejności zastosować leczenie oparte na HT (II, A). U kobiet przed menopauzą zaleca się podobną HT jak u chorych po menopauzie, przy czym w tej grupie konieczne jest uzyskanie skutecznego zahamowania czynności jajników (II, B). U chorych z cechą HR+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów mięszkowych (tzw. *visceral crisis*) (III, B). Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (III, B). CHT jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą HR- oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT (II, A). Zaleca się sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów CHT (I, B). CHT wielolekową należy stosować wyłącznie w sytuacjach, kiedy konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B). U chorych z cechą HER-2(+) wskazane jest kojarzenie CHT niezawierającej antracyklin z leczeniem anty-HER-2 (I, A).

2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu przeprowadzono wyszukiwanie literatury. Odnaleziono następujące wytyczne:

- wytyczne polskie:
 - zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- wytyczne zagraniczne:
 - *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2022);
 - *European Society for Medical Oncology* (ESMO 2019);
 - *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie* (AGO 2021);
 - *Sociedad Española de Oncología Médica* (SEOM 2018);
 - *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2018, NICE 2021, NICE 2021a);

- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO 2021, ASCO 2021a, ASCO 2022);
- *Alberta Health Services* (AHS 2021).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu uzupełniającym miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu stosowana jest **chemioterapia** (CHT; PTOK 2020, ESMO 2019). Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można stosować przed lub po zabiegu operacyjnym. Skuteczność obu strategii w guzach pierwotnie operacyjnych jest podobna (należy jednak pamiętać, że **skuteczność pooperacyjnej CHT zmniejsza się wraz z upływem czasu od zabiegu operacyjnego**). W ostatnich latach istnieje jednak **tendencja do częstszego stosowania przedoperacyjnego** (indukcyjnego, neoadjuwantowego) leczenia systemowego, bowiem **pozwała ono ograniczyć zakres zabiegu operacyjnego w obrębie piersi i pachy** oraz ocenić indywidualną odpowiedź na zastosowaną metodę systemowego leczenia³ (PTOK 2020).

U większości chorych w przedoperacyjnej i pooperacyjnej CHT zaleca się **sekwencyjne**⁴ stosowanie wielolekowych schematów opartych na **antracyklinach i taksoidach** (i lekach **alkilujących**; PTOK 2020). Schematy oparte na antracyklinach nie powinny zawierać 5-fluorouracylu – **standardem jest AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) lub EC (epirubicyna i cyklofosfamid**; PTOK 2020, PTOK 2019, ESMO 2019). Spośród schematów taksoidów stosowanymi sekwencyjnie z 4 cyklami AC (dopuszczalna sekwencja AC -> taksoid jak i taksoid -> AC, jednak niektóre dane sugerują, że sekwencja **taksan/antracyklina** może być nieco bardziej skuteczna niż antracyklina/taksan; ESMO 2019) lepiej tolerowany jest schemat zawierający **paklitaksel** niż docetaksel (PTOK 2020). W raku **potrójnie ujemnym** można zastosować przedoperacyjną CHT z użyciem **pochodnych platyny** (PTOK 2020, ESMO 2019).

U chorych na raka potrójnie ujemnego, u których po zastosowaniu przedoperacyjnej CHT nie uzyskano pCR, można rozważyć podanie po operacji 6-8 cykli kapecytabiny (korzyść najbardziej widoczna u chorych z cechą pN+; PTOK 2020, ESMO 2019).

Pembrolizumab z uwagi na niedawną rejestrację we wnioskowanym wskazaniu, rekomendowany jest jedynie w najnowszych wytycznych w leczeniu okołoperacyjnym, tj. wytycznych NCCN 2022 i wytycznych ASCO 2022. Zalecany jest do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym (w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem, następnie w skojarzeniu z cyklofosfamidem i doksorubicyną/epirubicyną wg NCCN 2022) i kontynuacji w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (po zabiegu chirurgicznym). Ponadto, pomimo rejestracji w 2022 r., pembrolizumab wymieniony został również w wytycznych AGO 2021 jako nowa strategia terapeutyczna.

³ Dłuższy czas do leczenia operacyjnego umożliwia też wykonanie w wybranych grupach chorych badań genetycznych w kierunku dziedzicznych mutacji związanych rakiem piersi i ewentualne zmodyfikowanie zabiegu (PTOK 2020).

⁴ Podobna skuteczność, ale mniejsza toksyczność w porównaniu z równoczesnym podawaniem leków z tych grup (tj. antracyklin i taksoidów); ponadto sekwencyjne stosowanie pozwala na niższą dawkę zastosowanych antracyklin (PTOK 2019, ESMO 2019).

Tab. 18. Rekomendacje i wytyczne kliniczne (krajowe oraz zagraniczne), dotyczące leczenia miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.

Wytyczne	Treść
PTOK 2020 (Polska)	<p>Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można stosować przed operacją lub po jej przeprowadzeniu. Skuteczność obu strategii w guzach pierwotnie resekcyjnych jest podobna. W ostatnich latach istnieje jednak tendencja do częstszego stosowania przedoperacyjnego (indukcyjnego, neoadjuwantowego) leczenia systemowego, pozwala ono bowiem ograniczyć zakres operacji w obrębie piersi i pachy oraz ocenić indywidualną odpowiedź na zastosowaną metodę leczenia systemowego.</p> <p>Przedoperacyjne leczenie systemowe stosuje się rutynowo w stopniach IIB i III, a także – coraz częściej – również w stopniu zaawansowania IIA (cecha \geq T2 lub N1), w podtypie potrójnie ujemnym i HER-2(+) i w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu leczenia miejscowego. W guzach wyjściowo nieoperacyjnych zastosowanie przedoperacyjnego leczenia systemowego pozwala u dużej części chorych wykonać zabieg doszczętny.</p> <p>Skuteczność pooperacyjnej CHT zmniejsza się wraz z upływem czasu od zabiegu operacyjnego. Pooperacyjne leczenie systemowe należy, w miarę możliwości, rozpocząć w ciągu 4-6 tygodni od operacji (szczególnie w przypadku raka potrójnie ujemnego).</p> <p>W raku potrójnie ujemnym w uzupełniającym leczeniu systemowym stosuje się chemioterapię (CHT; brak leczenia okołoperacyjnego dotyczy jedynie „specjalnych typów” TNBC jak T1N0 niestanowiący przedmiotu niniejszej analizy). Okołooperacyjną CHT należy stosować przez 3-6 miesięcy (4-8 cykli). W CHT przedoperacyjnej i pooperacyjnej stosuje się leki alkilujące, antracykliny i taksoidy, najczęściej w schematach wielolekowych. Schematy z użyciem antracyklin (antracyklina + cyklofosfamid - AC i epirubicyna + cyklofosfamid - EC) na ogół podaje się w 4 cyklach. Dodanie fluorouracylu do schematów zawierających antracykliny i taksoidy zwiększa toksyczność leczenia i nie przynosi korzyści klinicznych. U chorych na wczesnego HER-2- raka piersi (HR- lub N+) schematy oparte na sekwencyjnym stosowaniu antracyklin i taksoidów są nieco skuteczniejsze od schematu 6 × TAC (docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid). Po podaniu 4 cykli AC paklitaksel podaje się co tydzień w dawce 80 mg/m² (12 razy), a docetaksel – co 3 tygodnie w dawce 75-100 mg/m² (4 razy). Spośród dwóch wymienionych schematów lepiej tolerowany jest schemat zawierający paklitaksel. Można również zastosować odwróconą sekwencję antracyklin i taksoidów.</p> <p>U chorych na raka potrójnie ujemnego niebędących nosicielkami mutacji BRCA1/2 zastosowanie w przedoperacyjnej CHT pochodnych platyny zwiększa odsetek całkowitych remisji w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym (ang. <i>pathological complete response</i>, pCR), choć wpływ na wyniki odległe jest niejasny.</p> <p>U chorych na raka potrójnie ujemnego i luminalnego B, u których nie uzyskano pCR pod wpływem CHT przedoperacyjnej (ogniska naciekającego raka > 1 cm lub cecha N+), podanie po operacji 6-8 cykli kapecytabiny wydłuża OS. Korzyść ta jest największa w rakach potrójnie ujemnych, zwłaszcza z cechą pN+.</p>

Wytyczne	Treść
NCCN 2022 (USA)	<p>W leczeniu neoadjuwantowym/adjuwantowym⁵ chorych z rakiem piersi, wykazujących cechę HER-2(-)⁶ zalecane jest stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> ○ chemioterapia gęstą dawką AC (doksorubicyna/cyklofosfamid) z następczym zastosowaniem paklitakselu co 2 tygodnie⁷; ○ chemioterapia gęstą dawką AC z następczym zastosowaniem paklitakselu co tydzień⁷; ○ docetaksel i cyklofosfamid; ○ olaparib, przy obecnej mutacji germlinalnej BRCA1/2^{8,9}; ○ w TNBC wysokiego ryzyka¹⁰: w terapii neoadjuwantowej - schematu pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel, następnie pembrolizumab + cyklofosfamid + doksorubicyna/epirubicyna; a w terapii adjuwantowej - pembrolizumab; ○ w TNBC i chorobie resztkowej po terapii neoadjuwantowej z zastosowaniem chemioterapii opartej na taksanach, lekach alkilujących i antracyklinach⁹ - kapecytabina; • Zalecane w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> ○ chemioterapia gęstą dawką AC; ○ AC co 3 tygodnie (kategoria 2B); ○ CMF (cyklofosfamid/metotreksat/fluorouracyl); ○ AC z następczym zastosowaniem paklitakselu raz w tygodniu⁷;

⁵ alternatywne taksany (np. docetaksel, paklitaksel, paklitaksel związany z albuminą) mogą być zastąpione u wybranych pacjentów z powodów medycznych (np. reakcji nadwrażliwości);

⁶ Wszystkie wymiennione schematy leczenia, dotyczące chorych z HER-2(-) należą do kategorii 1 (z wyjątkiem sytuacji, w których wskazano inaczej) gdy są stosowane w leczeniu adjuwantowym;

⁷ dopuszczalna jest zmiana sekwencji podawania taksanów (+/- terapia skierowana przeciwko receptorowi HER-2) z następczym podaniem AC;

⁸ rozważyć dodanie olaparibu jako terapii adjuwantowej w ciągu 1 roku, dla chorych z mutacją germlinalną BRCA1/2 oraz:

- TNBC, jeśli występuje 1) guz z cechą $\geq pT2$ lub $\geq pN1$ po chemioterapii adjuwantowej, lub 2) choroba resztkowa po chemioterapii neoadjuwantowej;
- HR-(+), HER-2(-), jeśli 1) stwierdzono obecność komórek nowotworowych w co najmniej 4 węzłach chłonnych po chemioterapii adjuwantowej (kategoria 2A), lub 2) występuje choroba resztkowa po chemioterapii adjuwantowej oraz stadium kliniczne i patologiczne, status receptorów estrogenowych i stopień zaawansowania guza (CPS+EG) osiąga wynik ≥ 3 (kategoria 2A);

Olaparib w terapii adjuwantowej może być stosowany jednocześnie z terapią hormonalną.

⁹ pacjenci, uczestniczący w badaniu OlympiA nie otrzymywali kapecytabiny; w związku z tym nie ma danych dotyczących sekwencjonowania lub wyboru preparatu;

¹⁰ kryterium „wysokiego ryzyka” odnosi się do chorych na TNBC w stadium II-III. Zastosowanie adjuwantowej terapii pembrolizumabem (kategoria 2A) może być zindywidualizowane;

Wytyczne	Treść
	<ul style="list-style-type: none"> ○ kapecytabina (leczenie zachowawcze TNBC po chemioterapii adjuwantowej); • Inne zalecenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ AC z następczym zastosowaniem docetakselu co 3 tygodnie; ○ EC (epirubicyna/dyklofosamid); ○ TAC (doctaksel/dokсорubicyna/cyklofosamid); ○ wybrane grupy chorych z TNBC¹¹: <ul style="list-style-type: none"> ▪ paklitaksel + karboplatyna¹¹ (różne schematy); ▪ docetaksel + karboplatyna¹¹ (tylko w leczeniu neoadjuwantowym).
<p>ESMO 2019 (Europa)</p>	<p>Według wytycznych ESMO, odnoszących się do leczenia wczesnego raka piersi, terapię neoadjuwantową należy rozpocząć jak najszybciej od chwili postawienia diagnozy, a terapię adjuwantową 3-6 tygodni po operacji [I, A]. W celu zmniejszenia rozległości operacji w nowotworach miejscowo zaawansowanych i rozległych należy zastosować neoadjuwantową terapię systemową [I, A]. Neoadjuwantową terapię systemową należy również rozważyć w przypadku niektórych podtypów raka piersi, w szczególności w nowotworach potrójnie ujemnych i HER-2 (+) [I, B]. W nowotworach wysoko wrażliwych na CHT, tj. potrójnie ujemnym raku piersi, raku piersi z cechą HER-2(+) i nowotworach > 2cm [II,A] rekomendowane jest zastosowanie terapii neoadjuwantowej. U pacjentów z TNBC zalecane jest zastosowanie chemioterapii (z wyjątkiem nowotworów o specjalnych podtypach histologicznych niskiego ryzyka, tj. rak wydzielniczy, torbielowaty gruczolakowaty lub bardzo wczesny (T1aN0)) [I, A]. CHT powinna być podawana przez 12-24 tyg. (4-8 cykli) [I, A]. Standardowe schematy zawierają antracykliny/taksany, które należy stosować sekwencyjnie. W TNBC i/lub u chorych z mutacjami BRCA1/2 można rozważyć zastosowanie związków platyny [I, C]. U chorych z TNBC wysokiego ryzyka, którzy nie osiągają pCR po standardowej CHT neoadjuwantowej, można rozważyć podanie 6-8 cykli kapecytabiny po operacji [I,C].</p>
<p>AGO 2021 (Niemcy)</p>	<p>Wytyczne <i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie</i> (AGO) u pacjentów ze wczesnym rakiem piersi rekomendują stosowanie chemioterapii neoadjuwantowej (w sytuacji kiedy zasadne jest stosowanie CHT). U chorych z wysokim ryzykiem nawrotów zalecane jest zastosowanie schematów chemioterapeutycznych tzw. gęstą dawką, zawierających taksany podawane raz w tygodniu (AGO++). Jest to podejście stosowane standardowo w TNBC. Możliwe jest także dodanie związków platyny, niezależnie od obecności mutacji BRCA (AGO+).</p>

¹¹ włączenie preparatów zawierających platynę do chemioterapii neoadjuwantowej TNBC pozostaje kwestią sporną. Kilka badań wykazało poprawę wartości pCR w przypadku włączenia platyny. Niestety długoterminowe rezultaty pozostają nieznane. Rutynowe stosowanie środków, zawierających platynę jako części składowej neoadjuwantowej terapii chorych na TNBC nie jest rekomendowane w przypadku większości pacjentów (włączając nosicieli mutacji BRCA), lecz może być rozważone u wybranych chorych (tj. u których konieczne jest osiągnięcie lepszej kontroli lokalnej). Zastosowanie preparatów, zawierających platynę w terapii adjuwantowej jest niezalecane. Jeśli środki, zawierające platynę są zawarte w schemacie leczenia, opartym na antracyklinach, optymalna sekwencja chemioterapii i wybór preparatu z grupy taksanów nie zostały ustalone.

Wytyczne	Treść
	<p>Wyższy współczynnik pCR i lepsze wyniki DFS można uzyskać przy zastosowaniu nab-paklitakselu w porównaniu do paklitakselu w rozpuszczalniku (HR+, TNBC). Nową strategią terapeutyczną (preferowaną w badaniach klinicznych) jest zastosowanie neoadjuwantowej terapii systemowej w kombinacji z inhibitorami punktów kontrolnych tj. pembrolizumabem (badanie Keynote 522) czy atezolizumabem (badanie IMpassion031), niezależnie od statusu PDL1 (LoE 1b/B/AGO+/-).</p> <p>U pacjentów z TNBC i brakiem pCR rekomendowane jest zastosowanie kapecytabiny w terapii poneoadjuwantowej (LoE 2b/B/AGO+).</p> <p>W terapii adjuwantowej u chorych z TNBC oraz niezajętymi węzłami chłonnymi AGO rekomenduje zastosowanie chemioterapii w przypadku guzów o rozmiarach 5-10 mm. W przypadku nowotworów < 0,5 cm nie ma wskazania do chemioterapii adjuwantowej (LoE 2b/B/AGO-).</p>
<p>SEOM 2018 (Hiszpania)</p>	<p>Według zaleceń <i>Sociedad Española de Oncología Médica</i> (SEOM), dotyczących leczenia raka piersi we wczesnym stadium, chemioterapia adjuwantowa dedykowana TNBC powinna zawierać antracykliny i taksany. U chorych z grupy wysokiego ryzyka kardi toksycznego, należy rozważyć schematy zawierające docetaksel-cyklofosfamid [I, B]. Nie rekomenduje się stosowania chemioterapii adjuwantowej u chorych na TNBC z niezajętymi węzłami chłonnymi pT1a [III, B].</p> <p>Chemioterapię adjuwantową należy rozważyć w przypadku guza o rozmiarach 0,6-1 cm, po dokładnym przeanalizowaniu indywidualnego bilansu korzyści/ryzyka [III, B].</p> <p>Chemioterapia neoadjuwantowa dedykowana TNBC powinna zawierać antracykliny i taksany podawane w sposób sekwencyjny [I, A]. U chorych na TNBC można zastosować również karboplatynę jako jedną ze składowych terapii neoadjuwantowej [I, A].</p> <p>U chorych z TNBC wysokiego ryzyka z inwazyjną chorobą resztkową w trakcie operacji po standardowej chemioterapii neoadjuwantowej, należy rozważyć adjuwantowe podanie kapecytabiny przez 6-8 cykli [I, B].</p>
<p>NICE 2018, NICE 2021a, NICE 2021b (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE) zalecają rozważenie zastosowania chemioterapii neoadjuwantowej, zawierającej platynę i antracyklinę u chorych z inwazyjnym TNBC.</p> <p>U chorych z inwazyjnym rakiem piersi i bez ekspresji receptorów estrogenowych w celu zredukowania rozmiarów guza, należy rozważyć chemioterapię neoadjuwantową.</p>
<p>ASCO 2021, ASCO 2021a, ASCO 2022 (USA)</p>	<p>Według rekomendacji <i>American Society of Clinical Oncology</i>, dotyczących leczenia neoadjuwantowego, terapii endokrynej, terapii celowanej w raku piersi, u chorych z TNBC wysokiego ryzyka, u których wykrycie choroby resztkowej byłoby wskazaniem do terapii adjuwantowej, należy rozważyć wdrożenie terapii neoadjuwantowej (Typ rekomendacji: oparta na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna).</p> <p>W przypadku pacjentów w stadium T1cN1-2 lub T2-4No (stadium II lub III), wczesnym stadium TNBC, rekomendowane jest stosowanie pembrolizumabu (200 mg raz na 3 tygodnie lub 400 mg raz na 6 tygodni) w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową, a następnie podawanie pembrolizumabu w terapii</p>

Wytyczne	Treść
	<p>adjuwantowej, następującej po zabiegu chirurgicznym. Pembrolizumab w terapii adjuwantowej może być podawane jednocześnie z radioterapią lub po jej zakończeniu. Biorąc pod uwagę fakt, że leczenie oparte na pembrolizumabie może prowadzić do występowania ciężkich i trwałych zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym, niezbędne jest wykonywanie dokładnych badań przesiewowych (rekomendacja oparta na dowodach, korzyści przeważają nad szkodami, jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p>U chorych na TNBC z zajęтыми węzłami chłonnymi i/lub cechą co najmniej T1c, zalecane jest stosowanie schematu antracyklina + taksan (Typ rekomendacji: oparta na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna).</p> <p>Chorzy z cechą cT1a lub cT1bN0 nie powinni rutynowo otrzymywać terapii neoadjuwantowej poza badaniem klinicznym (Typ rekomendacji: oparta na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna).</p> <p>Dopuszczalne jest zastosowanie karboplatyny jako składowej chemioterapii neoadjuwantowej u pacjentów z TNBC, w celu zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia pCR. Decyzja o zastosowanie karboplatyny powinna uwzględniać potencjalne szkody i korzyści (Typ rekomendacji: oparta na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p>Według rekomendacji <i>American Society of Clinical Oncology</i>, dotyczących leczenia adjuwantowego i terapii celowanej w raku piersi u chorych z nowotworem piersi z cechą HER-2(-) we wczesnym stadium, u których w chwili operacji występowała patologiczna, inwazyjna choroba resztkowa (po terapii neoadjuwantowej złożonej z taksanów i antracyklin) w ramach terapii adjuwantowej można zastosować 6-8 cykli kapecytabiny.</p>
<p>AHS 2021 (Kanada)</p>	<p><i>Alberta Health Services</i> zaleca stosowanie następujących strategii neoadjuwantowych/adjuwantowych w przypadku TNBC we wczesnym stadium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1a i bez zajętych węzłów chłonnych lub w przypadku raka gruczołowo-torbielowatego, apokrynowego - braku terapii adjuwantowej; • T1b/c i bez zajętych węzłów chłonnych - chemioterapii adjuwantowej DC, FEC-D, ddAC-P; • T2-T4 lub choroba z zajęтыми węzłami chłonnymi - preferowana terapia neoadjuwantowa lub chemioterapia adjuwantowa¹² FEC-D, ddAC-P. W przypadku obecności inwazyjnej choroby resztkowej +/- lub w węzłach pachowych należy zastosować neoadjuwantowo antracyklinę + taksan oraz rozważyć adjuwantowe podanie kapecytabiny (6-8 cykli; dodanie platyny do schematu opartego na taksanie zwiększa odsetek pCR)).

DC - docetaksel + cyklofosfamid; FEC-D - fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid z następczym podaniem docetakselu; ddAC-P - schemat złożony z gęstych dawek doksorubicyny + cyklofosfamidu, z następczym podaniem gęstej dawki paklitakselu.

¹² Dodanie platyny do leków zawierających taksany, poprawia odsetek pCR. Nie udowodniono wpływu na DFS/OS w populacji całkowitej.

Wytyczne PTOK 2020:

1. Jakość dowodów naukowych:

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 praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów.

2. Kategorie rekomendacji:

A – Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej;

B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej;

C – Wskazania określane indywidualnie.

NCCN:

1 - Rekomendacja na podstawie dowodów wysokiego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa;

2A - Rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa;

2B - Rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, ogólna opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa;

3 - Rekomendacja na podstawie dowodów jakiegokolwiek poziomu, istotna niezgodność członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

ESMO 2019:

I - Dowody pochodzące z co najmniej jednego, dużego randomizowanego, kontrolowanego badania, charakteryzującego się dobrą jakością metodologiczną (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy przeprowadzonej na podstawie poprawnie przeprowadzonych badań bez heterogeniczności;

II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności;

A - Mocne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja;

B - Mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie rekomendowane;

C - Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub innych negatywnych aspektów (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie.

AGO 2021:

++ - niniejsze badanie lub interwencja terapeutyczna jest bardzo korzystna dla pacjentów, może być zalecana i stosowana/przeprowadzana bez ograniczeń.

+ - niniejsze badanie lub interwencja terapeutyczna ma ograniczone korzyści dla pacjentów, może być stosowana/przeprowadzana;

- - niniejsze badanie lub interwencja terapeutyczna może być niekorzystna dla pacjentów i może nie zostać przeprowadzona;

LoE - Oxford Level of Evidence.

SEOM 2018:

I - Dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego RCT;

III - Dowody pochodzące z opinii szanowanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub pochodzące z raportów komisji eksperckich;

A - Mocny dowód skuteczności, silna rekomendacja;

B - Umiarkowane dowody potwierdzające zalecenia stosowania.

2.2 Wybór populacji docelowej

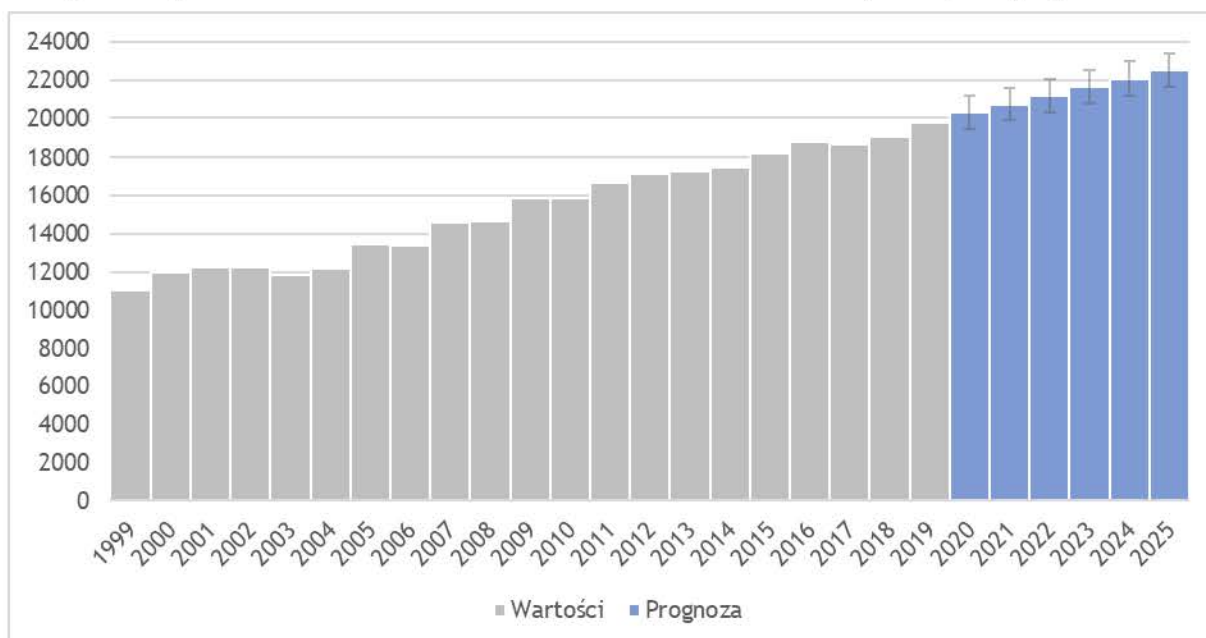
Populację docelową stanowią dorośli chorzy (wcześniej nieleczeni) z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane literaturowe i badanie ankietowe (patrz Analiza wpływu na budżet) przeprowadzone wśród ██████████ ██████████ zajmujących się na co dzień leczeniem raka piersi w Polsce (afiliacje zebrano w osobnym dokumencie) – przyjęte wartości zostały potwierdzone ustaleniami ██████████ ██████████ ██████████

Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z rakiem piersi oszacowano na **21 629 w 2023 r. i 22 076 w 2024 r. chorych** (tj. w I i II roku analizy wpływu na budżet) w oparciu o dane z KRN (kod ICD-10: C50) dla lat 1999-2019, do których dopasowano trend liniowy w celu uzyskania prognozy na kolejne lata. Odsetek pacjentów z TNBC (potrójnie ujemny rak piersi) przyjęto na ██████████ – wartość potwierdzona przez ██████████ ekspertów; wartość ta jest zgodna z raportowaną w literaturze - Howard 2021, ACS TNBC). Odsetek pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu (T1c N1-2, T2-4 N0-2) określono na 75% (tj. suma stadium II i III z publikacji Pogoda 2020; wartość zweryfikowana przez ekspertów w ramach badania ankietowego oraz przez ██████████ ekspertów). Odsetek chorych z TNBC w stadiach T1c N1-2, T2-4 N0-2 kwalifikujących się do leczenia okołooperacyjnego przyjęto na ██████████ ██████████ ██████████

Ryc. 16. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy sutka (C50) w latach 1999-2019 (KRN Raporty) oraz przewidywana liczba zachorowań w latach 2020-2025 w Polsce (ekstrapolacja*).



* przy zastosowaniu narzędzia Prognozy w MS Excel.

Tab. 19. Liczebności populacji docelowej.

	Obecnie (2022)	I rok (2023)	II rok (2024)	Źródło
Liczba chorych z nowotworem złośliwym piersi (zachorowania)	21182	21629	22076	KRN raporty ekstrapolacja
Odsetek chorych z TNBC (potrójnie ujemny rak piersi)				
Liczba chorych z TNBC (potrójnie ujemny rak piersi)				Iloczyn powyższych
Odsetek chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu (T1c N1-2, T2-4 N0-2)		75%		Pogoda 2020 (stadium II i III),
Liczba chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu (T1c N1-2, T2-4 N0-2)				
Odsetek chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego / adjuwantowego				
Liczba chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego / adjuwantowego				Iloczyn powyższych

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano w oparciu o spodziewany udział w rynku pembrolizumabu przyjęty na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród [REDAKTOWANO] zajmujących się na co dzień leczeniem raka piersi w Polsce (afiliacje zebrano w osobnym dokumencie) oraz ustalenia [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO], a także danych wg NFZ dla trastuzumabu w pierwszych 2 latach od wprowadzenia do programu lekowego.

W wariantcie podstawowym w I roku przyjęto [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] W II roku przyjęto wzrost udziału w rynku z I roku powiększony o procentowy wzrost z danych wg NFZ dla trastuzumabu (wybrano trastuzumab jako pierwszy lek wchodzący do programu leczenia raka piersi, tj. skierowanego jak obecnie pembrolizumab do podgrupy chorych, dla których nie było/ nie ma refundowanych innych nowoczesnych leków) w II roku od wprowadzenia do programu lekowego (tj. 19%¹³ w stosunku do roku poprzedniego, czyli w przypadku PEM 19% z [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO]).

W wariantcie minimalnym w I i II roku przyjęto wartości według ustaleń [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] od wprowadzenia PEM do wnioskowanego programu lekowego.

W wariantcie maksymalnym w I i II roku przyjęto wartość [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] w II roku od wprowadzenia PEM do wnioskowanego programu lekowego.

Podsumowując, wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na [REDAKTOWANO] (nowi pacjenci) od wprowadzenia do programu lekowego w związku ze stopniowym przejmowaniem docelowego rynku przez pembrolizumab - patrz tabela poniżej.

¹³ Odpowiednio 3596 i 4294 pacjentów w I i II roku od wprowadzenia do programu lekowego B.9 (Uchwały Rady NFZ) - założono, że wzrost jest proporcjonalny w obu wskazaniach (tj. w leczeniu adjuwantowym raka piersi trastuzumabem oraz w leczeniu przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną).

Tab. 20. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

	I ROK - BC (MIN-MAX)	II ROK - BC (MIN-MAX)	Źródło
Liczba chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego / adjuwantowego	■	■	Potencjał populacyjny (patrz rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.)
Odsetek chorych leczonych pembrolizumabem docelowo w ramach programu lekowego*	■	■	■
Populacja leczona pembrolizumabem w kolejnych latach w związku ze stopniowym przejmowaniem rynku	■	■	Iloczyn powyższych

BC - wariant podstawowy analizy wpływu na budżet (ang. *base case*); MAX - wariant maksymalny analizy wpływu na budżet MIN - wariant minimalny analizy wpływu na budżet; * tj. chorzy, którzy realnie rozpoczną leczenie pembrolizumabem w I i II roku w ramach programu lekowego.

3 Interwencja

Analizowana interwencja obejmuje stosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.

Na skutek rozwoju nowych strategii leczniczych, tj. terapii hormonalnych czy terapii nakierowanych na receptor HER-2, poczyniono znaczące postępy w leczeniu raka piersi. Jednak leczenie nie każdego z typów raka piersi zostało dotychczas wystarczająco zaadresowane. Brak ekspresji ER, PR oraz HER-2 ogranicza znacząco możliwości leczenia celowanego pacjentów z TNBC, ponieważ nie reagują oni na terapie hormonalne lub terapie anty-HER-2 (Tomao 2015). Wczesny rak piersi jest na ogół leczony chirurgicznie i/lub radioterapią. Wyniki tych terapii można poprawić stosując ogólnoustrojową terapię neoadjuwantową i adjuwantową. Terapia neoadjuwantowa może prowadzić do uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej, która jest związana z lepszym OS i stanowi największą szansę na wyleczenie wczesnego TNBC (NCCN 2022, Mougalian 2015).

Większość terapii neoadjuwantowych i adjuwantowych zalecanych w leczeniu chorych na TNBC (miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium) to schematy chemioterapii, z którymi wiąże się ograniczone długoterminowe EFS i znacząca toksyczność oraz negatywny wpływ na HRQoL. Z uwagi na powyższe istnieje potrzeba opracowywania nowych podejść terapeutycznych, zapewniających długoterminowe korzyści przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (NCCN 2022, ESMO 2019, Mougalian 2015, Turner 2013). Łącząc chemioterapię neoadjuwantową z nowymi strategiami terapeutycznymi, takimi jak immunoterapie, możliwe jest uzyskanie lepszych rezultatów przy jednoczesnym braku zwiększenia toksyczności (Nanda 2017, Schmid 2017, Mittendorf 2020).

Pembrolizumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną dedykowaną wczesnemu TNBC, oferująca kompleksowe leczenie okołoperacyjne tych pacjentów. Jest to jedyny zatwierdzony oraz zalecany do stosowania (w całym okresie przed i po operacji) produkt, który wiąże się z PD-1 i blokuje jego reakcję z ligandem (GVD 2021). Ponadto jest to pierwsza immunoterapia oferowana pacjentom z TNBC z intencją całkowitego wyleczenia.

Pembrolizumab (Keytruda®) jest lekiem, który potencjalnie może prowadzić do wyleczenia miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium TNBC (Baser 2012).

Pembrolizumab został zarejestrowany przez FDA w leczeniu TNBC wysokiego ryzyka we wczesnym stadium 26 lipca 2021 r. (FDA 2021), natomiast przez EMA 23.05.2022 r. (EMA 2022) na podstawie wyników badania KEYNOTE-522 (NCT03036488).

Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-522, odsetek chorych, którzy uzyskali patologiczną odpowiedź całkowitą był istotnie wyższy wśród pacjentów, którzy przyjmowali pembrolizumab + chemioterapię neoadjuwantową w porównaniu do tych, którzy otrzymywali placebo + chemioterapię neoadjuwantową - 64,8% [95%CI: 59,9; 69,5] vs 51,2% [95%CI: 44,1; 58,3] (Schmid 2020). Badanie wykazało, że w analizowanej populacji pacjentów, pembrolizumab stosowany jako terapia neoadjuwantowa w leczeniu wczesnego stadium TNBC wysokiego ryzyka w skojarzeniu z chemioterapią, kontynuowany w monoterapii w terapii adjuwantowej redukuje ryzyko progresji choroby (która uniemożliwiłaby leczenie

radykalne), nawrotów miejscowych/odległych, rozwoju kolejnego nowotworu pierwotnego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 37% [95%CI: 18%; 52%] (Sternberg 2021, Merck 2021). Ponadto wyniki czwartej analizy wewnętrznej wykazały, że chorzy leczeni pembrolizumabem (stosowanym jako terapia neoadjuwantowa w skojarzeniu z chemioterapią i kontynuowanym w monoterapii w terapii adjuwantowej) osiągnęli istotnie statystycznie wyższe wartości EFS (HR=0,63 [95%CI: 0,48; 0,82], $p < 0,001$) oraz wykazywali tendencję w kierunku lepszego OS (przeżycie całkowite, ang. *overall survival*) w porównaniu z tymi, którzy otrzymywali placebo (HR¹⁴=0,72 [95%CI: 0,51; 1,02]), co dodatkowo potwierdza większą skuteczność pembrolizumabu. **Pembrolizumab stosowany jako terapia neoadjuwantowa w skojarzeniu z chemioterapią i kontynuowany jako monoterapia w terapii adjuwantowej w leczeniu wczesnego stadium TNBC wysokiego ryzyka redukuje ryzyko zgonu o 28% oraz ryzyko progresji choroby (która uniemożliwiłaby leczenie radykalne), nawrotów miejscowych/odległych, rozwoju kolejnego nowotworu pierwotnego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 37%** (Schmid 2022).

3.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pembrolizumabu. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda® (ChPL Keytruda), dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA, stan na 23.05.2022 r.).

Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Keytruda 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Jedna fiolka 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pembrolizumabu. Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu. 25 mg/ml - 1 fiol. 4 ml: 05901549325126, Rpz, nr EU: EU/1/15/1024/002
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1). Kod ATC: L01FF02
Substancja czynna	Pembrolizumab
Wskazanie rejestracyjne	Czerniak Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. U osób dorosłych pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w

¹⁴ HR - hazard względny (ang. *hazard ratio*)

tkance nowotworowej (ang. *tumour proportion score*, TPS) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.

Pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.

Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem pembrolizumabu należy również zastosować terapię celowaną.

Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. *classical Hodgkin lymphoma*, cHL)

Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.

Rak urotelialny

Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny (ang. *Combined Positive Score*, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. *head and neck squamous cell carcinoma*, HNSCC)

Pembrolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

	<p>Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>, RCC)</p> <p>Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.</p> <p>Pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.</p> <p>Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych.</p> <p>Rak jelita grubego (ang. <i>colorectal carcinoma</i>, CRC)</p> <p>Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością m mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania.</p> <p>Rak z MSI-H lub dMMR</p> <p>Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none">- nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny;- zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;- nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii. <p>Rak przetyku</p> <p>Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.</p> <p>Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC)</p> <p>Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie.</p> <p>Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją</p>
--	---

	<p>PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.</p> <p>Rak endometrium</p> <p>Pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii.</p> <p>Rak szyjki macicy</p> <p>Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.</p>
Wnioskowane wskazanie	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowany w monoterapii jako leczenie uzupełniające po operacji w populacji dorosłych osób z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.
Dawkowanie (we wnioskowanym wskazaniu)	<p>W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu TNBC, pacjentkom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią po 8 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 4 dawki po 400 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe pembrolizumabem w monoterapii, podając 9 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 5 dawek po 400 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjentki, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem pembrolizumabu stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią, nie powinny otrzymywać pembrolizumabu w monoterapii w leczeniu adjuwantowym.</p> <p>Modyfikacje leczenia w zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa pembrolizumabu oraz dawkowanie u szczególnych grup pacjentów zostały przedstawione szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Dane dotyczące stosowania w leczeniu skojarzonym, patrz Charakterystyki Produktów Lecznicznych (ChPL) stosowanych jednocześnie produktów leczniczych.</p>
Sposób podawania	Wlew dożylny.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać

	ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.
--	--

3.1.1 Status rejestracyjny technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 22. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Patrz Tab. 21
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.3 Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących przedawkowania pembrolizumabu.

W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 7148 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, po resekcji czerniaka stopnia III (leczenie adjuwantowe), z NDRP, cHL, rakiem urotelialnym, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, rakiem jelita grubego, rakiem endometrium, żołądka, jelita cienkiego, dróg żółciowych, trzustki lub leczeniem adjuwantowym RCC przyjmujących cztery różne

dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie).

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniach klinicznych w grupie 3123 pacjentów z NDRP, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, rakiem przełyku lub potrójnie ujemnym rakiem piersi lub rakiem szyjki macicy, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (55%), nudności (54%), zmęczenie (38%), neutropenia (36%), zaparcia (35%), łysienie (35%), biegunka (34%), wymioty (28%), i zmniejszenie łaknienia (27%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi występowały z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem oraz 77% w grupie stosującej tylko chemioterapię.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub innymi lekami przeciwnowotworowymi, lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu. Działania niepożądane występujące w przypadku stosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii mogą wystąpić w czasie leczenia tymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, nawet jeśli takie działania nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Te działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: 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 ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia. Działania niepożądane występujące w przypadku stosowania leczenia pembrolizumabem lub składników leczenia skojarzonego podawanych w monoterapii mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, nawet jeśli takie działania nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa skojarzonego stosowania pembrolizumabu, znajdują się w ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Częstości występowania podane w Tab. 23 określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego.

Tab. 23. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem*.

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Często	zapalenie płuc	zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	niedokrwistość	neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia
Często	trombocytopenia, neutropenia, limfopenia	gorączka neutropeniczna, limfopenia
Niezbyt często	leukopenia, eozynofilia	eozynofilia
Rzadko	immunologiczna trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, wybiórcza aplazja czerwonych, limfocytopenia, limfocytopenia, limfocytopenia	niedokrwistość hemolityczna, immunologiczna trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		
Często	reakcja związana z infuzją dożylną ^a	reakcja związana z infuzją dożylną ^a
Niezbyt często	sarkoidoza	
Rzadko		sarkoidoza
Częstość nieznana	odrzucenie przeszczepionego narządu litego	
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często	niedoczynność tarczycy ^b	niedoczynność tarczycy ^b
Często	nadczynność tarczycy	niedoczynność kory nadnerczy ^c , zapalenie tarczycy ^d , nadczynność tarczycy ^e
Niezbyt często	niedoczynność kory nadnerczy ^c , zapalenie przysadki mózgowej ^f , zapalenie tarczycy ^d	zapalenie przysadki mózgowej ^f
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia
Często	hiponatremia, hipokalcemia	hiponatremia, hipokalcemia
Niezbyt często	cukrzyca typu 1 ^g	cukrzyca typu 1 ^g
Zaburzenia psychiczne		
Bardzo często		bezsenna
Często	bezsenna	
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	ból głowy	neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią
Często	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	letarg
Niezbyt często	epilepsja	zapalenie mózgu ^h , epilepsja
Rzadko	zespół Guillain-Barré ^j , zapalenie mózgu ^h , zapalenie rdzenia kręgowego ^k , zespół miasteniczny ⁱ , zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne) ^l	zespół Guillain-Barré ^j , zapalenie mózgu
Zaburzenia oka		
Często	suchość oczu	suchość oczu
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka ^m	
Rzadko	zespół Vogta-Koyanagi-Harady	zapalenie błony naczyniowej oka ^m
Zaburzenia serca		
Często	zaburzenia rytmu serca [†] (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca [†] (w tym migotanie przedsionków)
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdza	zapalenie mięśnia sercowego ⁿ , wysięk osierdziowy, zapalenie osierdza
Zaburzenia naczyniowe		
Często	nadciśnienie tętnicze	nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często		zapalenie naczyń ^o
Rzadko	zapalenie naczyń ^o	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	duszność, kaszel	duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc ^p	zapalenie płuc ^p
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	biegunka, ból brzucha ^q , nudności, wymioty, zaparcia	nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha ^q , zaparcia
Często	zapalenie jelita grubego ^r , suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego ^r , zapalenie żołądka, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	zapalenie trzustki ^s , zapalenie żołądka, owrzodzenie przewodu pokarmowego ^t	zapalenie trzustki ^s , owrzodzenie przewodu pokarmowego ^t
Rzadko	perforacja jelita cienkiego	perforacja jelita cienkiego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często		zapalenie wątroby ^u
Niezbyt często	zapalenie wątroby ^u	
Rzadko	stwardniające zapalenie dróg żółciowych	stwardniające zapalenie dróg żółciowych ^v

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	świąd ^w , wysypka ^x	łysienie, wysypka ^x , świąd ^w
Często	ciężkie reakcje skórne ^y , rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo ^z , łysienie, wyprysk, trądzikopodobne zapalenie skóry	ciężkie reakcje skórne ^y , rumień, trądzikopodobne zapalenie skóry, zapalenie skóry, suchość skóry, wyprysk
Niezbyt często	łuszczyca, rogowacenie liszajowate ^{aa} , grudki, zmiana koloru włosów	łuszczyca, rogowacenie liszajowate ^{aa} , bielactwo ^x , grudki
Rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, martwica toksyczno-rozplywna naskórka	zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, zmiana koloru włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^{bb} , ból stawów	ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe ^{bb} , zapalenie mięśni ^{cc}
Często	bóle kończyn, zapalenie mięśni ^{cc} , zapalenie stawów ^{dd}	bóle kończyn, zapalenie stawów ^{dd}
Niezbyt często	zapalenie pochewki ścięgna ^{ee}	zapalenie pochewki ścięgna ^{ee}
Rzadko	zespół Sjögrena	zespół Sjögrena
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często		ostre uszkodzenie nerek
Niezbyt często	zapalenie nerek ^{ff}	zapalenie nerek ^{ff} , niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Rzadko	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk ^{ff} , gorączka	zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk ^{ff}
Często	objawy grypopodobne, dreszcze	objawy grypopodobne, dreszcze
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk ^{gg} , gorączka	zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk ^{gg}
Często	objawy grypopodobne, dreszcze	objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne		
Bardzo często		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej,	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia,

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią
	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Niezbyt często	zwiększenie aktywności amylazy	zwiększenie aktywności amylazy

*Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tab. 23 mogą nie być w pełni związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, ale mogą być wywołane chorobą zasadniczą lub stosowaniem innych produktów leczniczych w skojarzeniu; †Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii. Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie: ^a reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcja nadwrażliwości związana z infuzją dożylną, zespół uwalniania cytokin i choroba posurowicza); ^b niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty i niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym); ^c niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy, wtórna niedoczynność kory nadnerczy); ^d zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy i ostre zapalenie tarczycy); ^e nadczynność tarczycy (choroba Basedowa); ^f zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki, limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej); ^g cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa); ^h zapalenie mózgu (autoimmunologiczne zapalenie mózgu, niezakaźne zapalenie mózgu); ⁱ zespół miasteniczny (miastenia rzekomoporaźna, w tym zaostwienie); ^j zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna); ^k zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego); ^l aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych); ^m zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie siatkówki i naczyniówki, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego); ⁿ zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego); ^o zapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie aorty, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic); ^p zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym i choroba płuc o podłożu immunologicznym); ^q ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu); ^r zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita oraz autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit); ^s zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym); ^t owrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy); ^u zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby); ^v stwardniające zapalenie dróg żółciowych (zapalenie dróg żółciowych o podłożu immunologicznym); ^w świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych); ^x wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okotomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych); ^y ciężkie reakcje skórne (wysypka złuszczająca, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3 : ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa, stłuczenie, owrzodzenie odleżynowe, pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczające zapalenie skóry, uogólnione złuszczające zapalenie skóry, tłuszczycopodobne zapalenie skóry, wyprysk polekowy, rumień wielopostaciowy, żółtaczką, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, zmiany skórne, martwica skóry i wykwyty skórne na podłożu toksycznym); ^z bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek); ^{aa} rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy); ^{bb} bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowokostne klatki piersiowej i kręcz szyi); ^{cc} zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza); ^{dd} zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy); ^{ee} zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien); ^{ff} zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek i błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek); ^{gg} obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu).

Opis wybranych działań niepożądanych oraz wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych zostały przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Pembrolizumab nie jest obecnie refundowany w Polsce w leczeniu raka piersi. Aktualnie leczenie pembrolizumabem (Keytruda®) jest refundowane w Polsce jedynie w ramach następujących programów lekowych (Obwieszczenie MZ):

- B.6. - leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34; pembrolizumab w ramach tego programu refundowany jest w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca);
- B.59. - leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).

3.2.1 Warunki refundacji dla pembrolizumabu

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują [REDAKTOWANE] leczenie okołoperacyjne potrójnie ujemnego raka piersi z zastosowaniem interwencji obejmującej stosowanie pembrolizumabu w terapii skojarzonej z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu. Propozycję zapisów dla pembrolizumabu w [REDAKTOWANE] przedstawiono w Aneksie 7.1. Obecnie pembrolizumab jest refundowany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43; Obwieszczenie MZ)

Tab. 24. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1143.0 Pembrolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTOWANE]

Tab. 25. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W programie finansuje się sekwencję leczenia: leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adiuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]

	<p>[Redacted text]</p>
Monitorowanie w programie	<p>[Redacted text]</p>

Określenie czasu leczenia w programie	
Kryteria wyłączenia z programu	

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Pembrolizumab jest aktualnie refundowany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) w ramach **grupy limitowej 1143.0 Pembrolizumab** (Obwieszczenie MZ), w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie nowej grupy limitowej nie będzie konieczne.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują [REDAKTOWANE], uwzględniającego leczenie okołooperacyjne potrójnie ujemnego raka piersi z zastosowaniem interwencji obejmującej stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.

Zgodnie z ustawą 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).

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

[REDAKTOWANE]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Pembrolizumab nie był wcześniej oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wskazaniu obejmującym leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 10.05.2022 r.):

- 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 – <https://www.fhi.no/en/> oraz <https://legemiddelverket.no/>.

Tab. 28. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w leczeniu wcześniej nieleczzonego miejscowo zaawansowanego nieprzerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi	Ocena w toku.
SMC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
AWMSG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
HAS 2022	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanemu w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym zapalnym lub potrójnie ujemnym rakiem piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu	Pozytywna rekomendacja, zezwalająca na wcześniejszy dostęp do pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu.
Zorginstituutnederland	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBS	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH 2022	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jako terapia neoadjuwantowa oraz w monoterapii jako terapia adjuwantowa w leczeniu dorosłych chorych z TNBC we wczesnym stadium	Ocena w toku.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Statens legemiddelverket	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Pembrolizumab nie jest obecnie refundowany w Polsce w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi. Aktualnie leczenie pembrolizumabem (Keytruda®) jest refundowane w Polsce jedynie w ramach następujących programów lekowych (Obwieszczenie MZ):

- B.6. - leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34; pembrolizumab w ramach tego programu refundowany jest w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca);
- B.59. - leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).

Obecnie dostępny program lekowy leczenia chorych na raka piersi (ICD-10 C 50) dotyczy leczenia neoadjuwantowego (przedoperacyjnego) lub adjuwantowego (pooperacyjnego) HER-2(+) raka piersi oraz leczenia przerzutowego HER-2(+) raka piersi substancjami trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna, lapatynib, a także leczenia przerzutowego HER-2(-) raka piersi substancjami palbocyklibem lub rybocyklibem lub abemacyklibem (Obwieszczenie MZ, załącznik B.9). Dostępny obecnie program lekowy nie dotyczy zatem miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu a **oceniana technologia medyczna jest pierwszą nowoczesną opcją terapeutyczną z intencją całkowitego wyleczenia skierowaną do pacjentów z wczesnym TNBC.**

W rozpoznaniu ICD C50 (nowotwór złośliwy sutka) w ramach katalogu chemioterapii refundowane są:

- kapecytabina,
- karboplatyna,
- cisplatyna,
- cyklofosfamid,
- docetaksel,
- doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, doksorubicyna liposomalna pegylowana,
- epirubicyna,
- etopozyd,
- fluorouracyl,
- fluwestrant,
- gemcytabina,
- ifosfamid,
- metotreksat,
- paklitaksel,
- tamoksyfen,
- winkrystyna,
- winorelbina,
- kwas zoledronowy (C.50 nowotwór złośliwy piersi – uzupełniające leczenie pooperacyjne kwasem zoledronowym chorych na raka piersi po menopauzie).

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „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).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu w leczeniu uzupełniającym stosowana jest **chemioterapia** (CHT; PTOK 2020, ESMO 2019). Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można stosować przed lub po zabiegu operacyjnym. Skuteczność obu strategii w guzach pierwotnie operacyjnych jest podobna (należy jednak pamiętać, że **skuteczność pooperacyjnej CHT zmniejsza się wraz z upływem czasu od zabiegu operacyjnego**). W ostatnich latach istnieje jednak **tendencja do częstszego stosowania przedoperacyjnego** (indukcyjnego, neoadjuwantowego) leczenia systemowego, bowiem **pozwała ono ograniczyć zakres zabiegu operacyjnego w obrębie piersi i pachy** oraz ocenić indywidualną odpowiedź na zastosowaną metodę systemowego leczenia¹⁵ (PTOK 2020).

U większości chorych w przedoperacyjnej i pooperacyjnej CHT zaleca się **sekwencyjne**¹⁶ stosowanie wielolekowych schematów opartych na **antracyklinach i taksoidach** (i lekach **alkilujących**; PTOK 2020). Schematy oparte na antracyklinach nie powinny zawierać 5-fluorouracylu – **standardem jest AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) lub EC (epirubicyna i cyklofosfamid**; PTOK 2020, PTOK 2019, ESMO 2019). Spośród schematów taksoidów stosowanymi sekwencyjnie z 4 cyklami AC (dopuszczalna sekwencja AC -> taksoid jak i taksoid -> AC, jednak niektóre dane sugerują, że sekwencja **taksan/antracyklina** może być nieco bardziej skuteczna niż antracyklina/taksan; ESMO 2019) lepiej tolerowany jest schemat zawierający **paklitaksel** niż docetaksel (PTOK 2020). W raku **potrójnie ujemnym** można zastosować przedoperacyjną CHT z użyciem **pochodnych platyny** (PTOK 2020, ESMO 2019).

U chorych na raka potrójnie ujemnego, u których po zastosowaniu przedoperacyjnej CHT nie uzyskano pCR, można rozważyć podanie po operacji 6-8 cykli kapecytabiny (korzyść najbardziej widoczna u chorych z cechą pN+; PTOK 2020, ESMO 2019). Leczenie kapecytabiną

¹⁵ Dłuższy czas do leczenia operacyjnego umożliwi też wykonanie w wybranych grupach chorych badań genetycznych w kierunku dziedzicznych mutacji związanych rakiem piersi i ewentualne zmodyfikowanie zabiegu (PTOK 2020).

¹⁶ Podobna skuteczność, ale mniejsza toksyczność w porównaniu z równoczesnym podawaniem leków z tych grup (tj. antracyklin i taksoidów); ponadto sekwencyjne stosowanie pozwala na niższą dawkę zastosowanych antracyklin (PTOK 2019, ESMO 2019).

dotyczy zatem jedynie wąskiej podgrupy chorych – chorych z guzem resztkowym. Ponadto należy pamiętać, że zgodnie z komunikatami bezpieczeństwa z 2020 r. (komunikat z 30 kwietnia 2020 r. dostępny na stronie Europejskiej Agencji Leków i komunikat z 7 maja 2020 r. dostępny na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, URPL; Komunikaty EMA), przed rozpoczęciem leczenia fluoropirymidynami (w tym 5-fluorouracyl [5-FU] podawany dożylnie, kapecytabina, tegafur), zalecane jest wykonanie badań fenotypowych i/lub genotypowych w celu identyfikacji pacjentów z niedoborem aktywności dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD), u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności (Komunikaty URPL). Kapecytabina dotyczy zatem wyłącznie chorych z chorobą resztkową i ponadto nie wszyscy ci chorzy ją otrzymują z powodu toksyczności oraz osłabienia po leczeniu przedoperacyjnym (co potwierdzono w badaniu ankietowym – patrz Analiza wpływu na budżet).

W związku z powyższym, postępowaniem najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę w całej populacji docelowej, tj. w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, jest terapia sekwencyjna **paklitaksel ± karboplatyna oraz doksorubicyna (lub epirubicyna) + cyklofosfamid (kolejność dowolna) stosowane w leczeniu okołoperacyjnym** (najlepiej neoadjuwantowym – korzyści ze stosowania chemioterapii przed a nie po operacji opisano powyżej).

4.2 Charakterystyka komparatorów

4.2.1 Doksorubicyna

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące doksorubicyny. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Myocet liposomal (ChPL Myocet liposomal).

Tab. 29. Charakterystyka doksorubicyny we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Myocet liposomal).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Myocet liposomal 50 mg proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji. Opakowania refundowane w Polsce ¹⁷ : <ul style="list-style-type: none">• 50 mg, 2 zestawy po 3 fiołki: 05909990213559, Rpz.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: L01DB01 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, antracykliny i związki pochodne
Substancja czynna	Doksorubicyna

¹⁷ inne refundowane w Polsce preparaty, zawierające doksorubicynę przedstawiono w Aneksie 7.2.

Wskazanie	Dokсорubicyna w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest wskazana do stosowania jako lek pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami.
Dawkowanie	Dokсорubicynę podaje się w leczeniu skojarzonym z cyklofosfamidem (600 mg/m ² pc.), zalecana początkowa dawka dokсорubicyny to 60-75 mg/m ² pc. co trzy tygodnie. Dawkowanie w specyficznie zdefiniowanych populacjach chorych przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Droga podania	Dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dokсорubicyna może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoizomerazy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. Dokсорubicyna w liposomach w porównaniu do konwencjonalnej dokсорubicyny nie okazała się bardziej aktywna w liniach komórek opornych na dokсорubicynę in vitro. U zwierząt dokсорubicyna w liposomach wykazywała zmniejszenie dystrybucji do serca, błony śluzowej żołądka i jelit w porównaniu z konwencjonalną dokсорubicyną, jednocześnie utrzymując skuteczność przeciwnowotworową w doświadczalnych guzach.

4.2.1.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny dokсорubicyny (ChPL Myocet liposomal).

Tab. 30. Status rejestracyjny dokсорubicyny (ChPL Myocet liposomal).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2000 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 lipca 2010 r. Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/00/141/001-002
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Dokсорubicyna w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest wskazana do stosowania jako lek pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

4.2.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.2.1.3 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie dokсорubicyny powoduje nasilenie działań niepożądanych w postaci toksyczności. Leczenie podtrzymujące ostrego przedawkowania powinno zależeć od

toksyczności i może polegać na hospitalizacji, podawaniu antybiotyków, transfuzji płytek krwi i granulocytów oraz objawowym leczeniu zapalenia błony śluzowej.

4.2.1.4 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były nudności/ wymioty (73%), leukopenia (70%), wyłysienie (66%), neutropenia (46%), astenia/zmęczenie (46%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej (42%), trombocytopenia (31%) i niedokrwistość (30%).

Następujące działania niepożądane obserwowano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego Myocet liposomal na rynek. Częstość występowania działań niepożądanych podano w klasyfikacji układów i narządów zgodnie z terminologią MedDRA (częstość określona jako: bardzo często $\geq 1/10$, często od $\geq 1/100$ do $< 1/100$, nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)).

Tab. 31. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania dokсорubicyny.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane - wszystkie stopnie	Działania niepożądane stopnie ≥ 3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	gorączka neutropeniczna, zakażenia	gorączka neutropeniczna
	Często		zakażenia
	Niezbyt często	półpasiec, posocznica, zakażenie w miejscu podania	półpasiec, posocznica
	Częstość nieznana		zakażenie w miejscu podania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia	neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia
	Często	limfopenia, pancytopenia	limfopenia
	Niezbyt często	posocznica neutropeniczna, plamica	pancytopenia, posocznica neutropeniczna, plamica
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	anoreksja	anoreksja, odwodnienie
	Często	odwodnienie, hipokaliemia	
	Niezbyt często	hiperglikemia	hipokaliemia, hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	pobudzenie	
	Częstość nieznana		pobudzenie
	Często	bezsenność	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane - wszystkie stopnie	Działania niepożądane stopnie ≥ 3
Zaburzenie układu nerwowego	Niezbyt często	nieprawidłowy chód, dysfonia, senność	bezsensowność, nieprawidłowy chód
	Częstość nieznana		dysfonia, senność
Zaburzenia serca	Często	arytmia, kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca	kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca
	Niezbyt często	wysiłek osierdziowy	arytmia, wysiłek osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	uderzenia gorąca	
	Niezbyt często	niedociśnienie	uderzenia gorąca, niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	ból klatki piersiowej, duszność, krwawienie z nosa	
	Niezbyt często	krwioplucie, zapalenie gardła, wysiłek opłucnowy, wysiłek opłucnowy	ból klatki piersiowej, duszność, krwawienie z nosa, wysiłek opłucnowy, wysiłek opłucnowy
	Częstość nieznana		krwioplucie, zapalenie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności/wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej, biegunka	nudności/wymioty
	Często	zaparcie, zapalenie przełyku	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej, biegunka
	Niezbyt często	wrzód żołądka	zaparcie, zapalenie przełyku, wrzód żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększenie aktywności aminotransferaz	
	Niezbyt często	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, żółtaczką, zwiększone stężenie bilirubiny w osoczu	zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, żółtaczką
	Częstość nieznana		zwiększone stężenie bilirubiny w osoczu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	wyłysienie	
	Często	wysypka, zaburzenie płytek paznokciowych	wyłysienie

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane - wszystkie stopnie	Działania niepożądane stopnie ≥ 3
	Niezbyt często	świąd, zapalenie mieszków włosowych, suchość skóry	zaburzenie płytek paznokciowych, świąd, zapalenie mieszków włosowych
	Częstość nieznana	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	wysypka, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, suchość skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	ból pleców, ból mięśni	
	Niezbyt często	ostabienie mięśni	ból pleców, ból mięśni, ostabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, skąpomocz	krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, skąpomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	astenia/zmęczenie, gorączka, ból, dreszcze	
	Często	zawroty głowy, ból głowy, zmniejszenie masy ciała	astenia/zmęczenie, gorączka, ból
	Niezbyt często	reakcja w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie	dreszcze, zawroty głowy, ból głowy, zmniejszenie masy ciała, reakcja w miejscu wstrzyknięcia
	Częstość nieznana		złe samopoczucie

4.2.2 Epirubicyna

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące epirubicyny. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Epirubicin-Ebewe (ChPL Epirubicin-Ebewe), stanowiącego podstawę limitu w grupie 1015.0.

Tab. 32. Charakterystyka epirubicyny we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Epirubicin-Ebewe).

Nazwa handlowa, postać i dawka -	<p>Epirubicin-Ebewe, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.</p> <p>Opakowania refundowane w Polsce¹⁸:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 mg/ml, 1 fiol. 100 ml: 05909991104344, Lz; • 2 mg/ml, 1 fiol. 50 ml: 05909991104337, Lz; • 2 mg/ml, 1 fiol. 25 ml: 05909991104320, Lz;
---	---

¹⁸ inne refundowane w Polsce preparaty, zawierające epirubicynę przedstawiono w Aneksie 7.2.

<p>opakowanie - kod EAN</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mg/ml, 1 fiol. 5 ml: 05909991104313, Lz.
<p>Kod ATC i nazwa grupy</p>	<p>Kod ATC: L01DB03 Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne.</p>
<p>Substancja czynna</p>	<p>epirubicyna</p>
<p>Wskazanie</p>	<p>Chlorowodorek epirubicyny stosowany jest w leczeniu szeregu chorób nowotworowych, w tym: raka piersi, raka jajnika, raka żołądka, raka płuca, raka głowy i szyi, raka okrężnicy i odbytnicy, szpiczaka mnogiego, złośliwych chłoniaków nieziarniczych, ostrych białaczek.</p> <p>Po podawaniu chlorowodoru epirubicyny do pęcherza moczowego stwierdzono jego korzystne działanie w leczeniu następujących chorób: -</p> <ul style="list-style-type: none"> • raka pęcherza moczowego z komórek nabłonka przejściowego; • raka in situ pęcherza moczowego. <p>Dopęcherzowe podanie chlorowodoru epirubicyny po wycięciu przezcewkowym raka pęcherza moczowego stanowi element leczenia zapobiegającego wznowie procesu nowotworowego.</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>Jeśli chlorowodorek epirubicyny stosowany jest w monoterapii, zalecana dawka dla dorosłych wynosi 60-90 mg/m² powierzchni ciała. Produkt leczniczy należy podawać dożylnie przez 3-5 minut. Podanie dawki należy powtarzać co 21 dni w zależności od parametrów hematologicznych oraz czynności szpiku kostnego. Jeśli wystąpią objawy toksyczności (np. neutropenia, gorączka neutropeniczna oraz małopłytkowość, które mogą występować jeszcze w 21. dniu terapii), może być konieczna zmiana dawki lub opóźnienie następnego podania produktu leczniczego.</p> <p><u>Rak piersi</u></p> <p>W leczeniu adjuwantowym pacjentów z niezaawansowanym rakiem piersi z zajęciem węzłów chłonnych zaleca się podawanie chlorowodoru epirubicyny dożylnie w dawce od 100 mg/m² pc. (jako pojedynczą dawkę pierwszego dnia terapii) do 120 mg/m² pc. (podzielonych na dwie dawki dnia 1. i 8.), co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z podawanymi dożylnie cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem oraz podawanym doustnie tamoksyfenem. U pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego spowodowanymi wcześniejszą chemioterapią lub radioterapią, podeszłym wiekiem albo naciekiem nowotworowym szpiku kostnego, zaleca się stosowanie mniejszych dawek leku (60 - 75 mg/m² pc. w dawkowaniu konwencjonalnym oraz 105 - 120 mg/m² pc. w dawkowaniu wysokim). Całkowitą dawkę jednego cyklu leczenia można podzielić podając cząstkowe dawki przez 2 lub 3 kolejne dni.</p> <p>Dawkowanie epirubicyny we wskazaniach innych niż rak piersi oraz w specyficznie zdefiniowanych populacjach chorych przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>
<p>Droga podania</p>	<p>Dożylna</p>
<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Mechanizm działania chlorowodoru epirubicyny polega na zdolności wiązania DNA. Badania na hodowlach komórkowych wykazały szybkie przenikanie leku do komórek, umiejscowienie w jądrze komórki i hamowanie syntezy kwasu nukleinowego oraz mitozy.</p>

4.2.2.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny epirubicyny (ChPL Epitubicin-Ebewe).

Tab. 33. Status rejestracyjny epirubicyny (ChPL Epitubicin-Ebewe).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 kwietnia 2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 lutego 2014 r. Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11043.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Chlorowodorek epirubicyny stosowany jest w leczeniu szeregu chorób nowotworowych, w tym: raka piersi, raka jajnika, raka żołądka, raka płuca, raka głowy i szyi, raka okrężnicy i odbytnicy, szpiczaka mnogiego, złośliwych chłoniaków nieziarniczych, ostrych białaczek. Po podawaniu chlorowodoru epirubicyny do pęcherza moczowego stwierdzono jego korzystne działanie w leczeniu następujących chorób: - <ul style="list-style-type: none">• raka pęcherza moczowego z komórek nabłonka przejściowego;• raka in situ pęcherza moczowego. Dopęcherzowe podanie chlorowodoru epirubicyny po wycięciu przezcewkowym raka pęcherza moczowego stanowi element leczenia zapobiegającego wznowie procesu nowotworowego.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.2.2.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na epirubicynę, inne antracykliny lub antracenediony, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tj. 0,9% roztwór chlorku sodu, kwas solny, wodę do wstrzykiwań;
- karmienie piersią.

Podanie dożylne:

- Utrzymujące się zahamowanie czynności szpiku kostnego.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Kardiomiopatia.
- Niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego.
- Ciężkie zaburzenia rytmu serca.
- Wcześniejsze leczenie epirubicyną i (lub) innymi antracyklinami i antracenedionami w maksymalnych dawkach skumulowanych
- Ostre uogólnione zakażenia.
- Niestabilna dławica piersiowa.

Podanie do pęcherza moczowego:

- Zakażenia dróg moczowych.

- Zapalenie pęcherza moczowego.
- Krwiomocz.
- Inwazyjne nowotwory przenikające ścianę pęcherza moczowego.
- Utrudnione cewnikowanie pęcherza.
- Zalegająca w pęcherzu duża ilość moczu.
- Obkurczenie zmienionego chorobowo pęcherza moczowego.

4.2.2.3 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie chlorowodoru epirubicyny prowadzi do ciężkiego zahamowania czynności szpiku (głównie z leukopenią i małopłytkowością), toksycznego działania na przewód pokarmowy (głównie zapalenie błony śluzowej) i ostrych powikłań kardiologicznych. Bardzo duże, jednorazowe dawki chlorowodoru epirubicyny mogą powodować ostre uszkodzenie mięśnia serca podczas pierwszych 24 godzin, zaś w ciągu 10-14 dni - ciężkie zahamowanie czynności szpiku. Po kilku miesiącach, a nawet kilku latach od zakończenia leczenia antracyklinami obserwowano opóźnioną niewydolność serca. Stan pacjentów trzeba uważnie monitorować. Jeśli wystąpią objawy niewydolności serca, pacjentów należy leczyć zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Leczenie jest objawowe. Chlorowodoru epirubicyny nie można usunąć metodą dializy.

4.2.2.4 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych, które obserwowano i zgłaszano podczas stosowania chlorowodoru epirubicyny była następująca: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Można założyć, że działania niepożądane wystąpią u ponad 10% pacjentów leczonych chlorowodorkiem epirubicyny. Najczęściej występującymi działaniami są mielosupresja, działania niepożądane dotyczące żołądka i jelit, jadłowstręt, łysienie i zakażenie.

Tab. 34. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania epirubicyny.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenie
	Częstość nieznana	wstrząs septyczny, posocznica, zapalenie płuc
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	ostra białaczka limfatyczna, ostra białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	zahamowanie czynności szpiku kostnego (leukopenia, granulocytopenia i neutropenia, niedokrwistość i gorączka neutropeniczna)
	Niezbyt często	małopłytkowość

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
	Częstość nieznana	krwotok i niedotlenienie tkanek na skutek mielosupresji
Zaburzenia układu immunologicznego	Zaburzenia układu immunologicznego	anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	jadłowstręt, odwodnienie
	Rzadko	hiperurykemia
Zaburzenie układu nerwowego	Rzadko	zawroty głowy
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	zapalenie spojówek, zapalenie rogówki
Zaburzenia serca	Rzadko	zastoinowa niewydolność serca (duszność, obrzęk, powiększenie wątroby, wodobrzusze, obrzęk płuc, wysięk opłucnowy, rytm cwałowy), kardiotoksyczność (np. zmiany w EKG, zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatia), częstoskurcz komorowy, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa
Zaburzenia naczyniowe	Często	uderzenia gorąca
	Niezbyt często	zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył
	Częstość nieznana	wstrząs, zdarzenie zakrzepowo-zatorowe, w tym zator płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	zapalenie błon śluzowych, zapalenie błony śluzowej przetyku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wymioty, biegunka, nudności
	Częstość nieznana	zapalenie błon śluzowych, zapalenie błony śluzowej przetyku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wymioty, biegunka, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	łysienie
	Rzadko	pokrzywka
	Częstość nieznana	miejscowe działanie toksyczne, wysypka, świąd, zmiany na skórze, rumień, zaczerwienienie skóry, nadmierna pigmentacja skóry i paznokci, nadwrażliwość na światło, nadwrażliwość skóry wcześniej napromienianej (reakcja po radioterapii)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	czerwone zabarwienie moczu przez 1 do 2 dni po podaniu produktu leczniczego
Zaburzenia układu rozrodczego	Zaburzenia układu rozrodczego	brak miesiączki, brak plemników w nasieniu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	rumień w miejscu podania
	Rzadko	złe samopoczucie i (lub) osłabienie, gorączka, dreszcze

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
	Częstość nieznaną	stwardnienie żyły, miejscowy ból, ciężkie zapalenie tkanki łącznej, martwica tkanki po przypadkowym wstrzyknięciu pozanaczyniowym
Badania diagnostyczne	Rzadko	zmiany aktywności aminotransferaz
	Częstość nieznaną	bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	po dopęcherzowym podaniu produktu leczniczego obserwowano chemiczne i czasami krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego.

4.2.3 Cyklofosfamid

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cyklofosfamidu. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Endoxan (ChPL Endoxan), stanowiącego podstawę limitu w grupie 117.1.

Tab. 35. Charakterystyka cyklofosfamidu we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Endoxan).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Endoxan, 50 mg, tabletki drażowe Opakowania refundowane w Polsce ¹⁹ : <ul style="list-style-type: none"> • 50 mg, 50 tabl.: 05909990240814, Rp; • 200 mg: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 fiol. proszku: 05909990240913, Lz; • 1000 mg: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 fiol. proszku: 05909990241019, Lz.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: L01AA01 Nazwa grupy: cyklofosfamid
Substancja czynna	Cyklofosfamid
Wskazanie	Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach: <u>Białaczki</u> Ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa. <u>Chłoniaki złośliwe</u> <ul style="list-style-type: none"> • ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi. <u>Złośliwe guzy łite z przerzutami lub bez przerzutów:</u> <ul style="list-style-type: none"> • rak jajnika; • rak piersi; • drobnokomórkowy rak płuc;

¹⁹ inne refundowane w Polsce preparaty, zawierające cyklofosfamid przedstawiono w Aneksie 7.2.

	<ul style="list-style-type: none"> • neuroblastoma (nerwiak niedojrzały); • mięsak Ewinga; • mięśniakomięsak prążkowany u dzieci;; • kostniakomięsak; • ziarniniak Wegenera. <p><u>Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów</u> Leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężka anemia aplastyczna; • ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna; • przewlekła białaczka szpikowa.
Dawkowanie	<p>Cyklofosfamid powinien być stosowany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w jego stosowaniu.</p> <p>Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta.</p> <p>Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki.</p> <p>W celu zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na drogi moczowe w trakcie lub niezwłocznie po podaniu, należy podać odpowiednią ilość płynów doustnie lub w postaci infuzji w celu wymuszenia diurezy. Dlatego cyklofosfamid powinien być podawany rano.</p>
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Cyklofosfamid jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny in vitro i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem - aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA - białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego</p>

4.2.3.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny cyklofosfamidu (ChPL Endoxan).

Tab. 36. Status rejestracyjny cyklofosfamidu (ChPL Endoxan).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 września 1993 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 grudnia 2013 Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/2408
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach: <u>Białaczki</u> Ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa. <u>Chłoniaki złośliwe</u> <ul style="list-style-type: none">• ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi. <u>Złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów:</u> <ul style="list-style-type: none">• rak jajnika;• rak piersi;• drobnokomórkowy rak płuc;• neuroblastoma (nerwiak niedojrzały);• mięsak Ewinga;• mięśniakomięsak prążkowany u dzieci;• kostniakomięsak;• ziarniniak Wegenera. <u>Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów</u> Leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego: <ul style="list-style-type: none">• ciężka anemia aplastyczna;• ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna; przewlekła białaczka szpikowa.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.2.3.2 Przeciwwskazania

Cyklofosfamid jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na cyklofosfamid, na którykolwiek z jego metabolitów lub na jakikolwiek inny składnik leku;
- obturacją odpływu moczu.

4.2.3.3 Przedawkowanie

Do poważnych następstw przedawkowania należą objawy działań toksycznych zależnych od dawki, takich jak mielosupresja, działanie toksyczne na układ moczowy, kardiotoxyczność (w tym niewydolność serca), choroba weno-okluzyjna wątroby oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Pacjenci, u których doszło do przedawkowania, powinni być ściśle monitorowani w kierunku wystąpienia działań toksycznych, zwłaszcza dla krwi i układu krwiotwórczego. Nie jest znane specyficzne antidotum dla cyklofosfamidu. Cyklofosfamid i jego metabolity ulegają dializie. Z tego powodu w przypadku samobójczego lub przypadkowego przedawkowania lub zatrucia zaleca się szybką hemodializę. W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe środki zaradcze, włączając stosowne, zgodne za sztuką leczenie przeciwdziałające pojawiającej się infekcji, mielosupresji lub innego rodzaju działaniom toksycznym, o ile wystąpią.

Profilaktyka zapalenia pęcherza poprzez zastosowanie mesny może być pomocna w celu uniknięcia lub ograniczenia działań toksycznych na układ moczowy po przedawkowaniu cyklofosfamidu.

4.2.3.4 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych jest sklasyfikowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100 - <1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000 - <1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000 - <1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu cyklofosfamidu do obrotu).

Tab. 37. Działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas stosowania cyklofosfamidu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane wg MedDRA
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia
	Niezbyt często	zapalenie płuc, sepsa
	Bardzo rzadko	wstrząs septyczny
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	nowotwory wtórne, nowotwór pęcherza, zmiany mielodysplastyczne, nowotwór dróg moczowych, ostra białaczka
	Bardzo rzadko	zespół rozpadu guza
	Częstość nieznana	chłoniak, mięsak, rak nerkokomórkowy, rak miedniczki nerkowej, rak tarczycy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia
	Często	gorączka neutropeniczna
	Niezbyt często	trombocytopenia, niedokrwistość
	Bardzo rzadko	zespół hemolityczno-mocznicowy, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
	Częstość nieznana	agranulocytoza, limfopenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	immunosupresja
	Niezbyt często	reakcje rzekomoanafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	zaburzenia owulacji, zmniejszone stężenie żeńskich hormonów płciowych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane wg MedDRA
	Rzadko	nieodwracalne zaburzenia owulacji
	Bardzo rzadko	SIADH (zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	anoreksja
	Rzadko	odwodnienie
	Bardzo rzadko	zatrzymanie płynów, hiponatremia
	Częstość nieznana	zmiany stężenia glukozy we krwi (zwiększenie lub zmniejszenie)
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	stan splątania
Zaburzenie układu nerwowego	Rzadko	zawroty głowy
	Bardzo rzadko	drgawki, parestezja, zaburzenia smaku, encefalopatia wątrobowa
	Częstość nieznana	zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, mielopatia, utrata czucia, osłabienie czucia, drżenie mięśniowe, zaburzenia węchu (parosmia), encefalopatia, neuropatia obwodowa, polineuropatia, nerwobóle
Zaburzenia oka	Rzadko	niewyraźne widzenie
	Bardzo rzadko	zaburzenia wzroku, zapalenie spojówek i obrzęk oka łącznie z nadwrażliwością
	Częstość nieznana	wzmoczone łzawienie
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana	głuchota, szum w uszach
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kardiomiopatia, niewydolność serca, tachykardia
	Rzadko	niemiarowość, niemiarowość komorowa, niemiarowość nadkomorowa
	Bardzo rzadko	migotanie przedsionków, migotanie komór, dusznica bolesna, zawał serca, zatrzymanie serca, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia
	Częstość nieznana	częstoskurcz komorowy, wstrząs kardiogeny, wysięk z osierdzia, krwawienie do mięśnia sercowego, niewydolność lewej komory, rzadkoskurcz, palpacje, wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie, zmniejszenie frakcji wyrzutowej
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	krwawienie
	Bardzo rzadko	choroba zakrzepowozatorowa, zmiany w ciśnieniu krwi
	Częstość nieznana	zatorowość płucna, zakrzepica żylna, zapalenie naczyń, ischemia obwodowa, zaczerwienienie twarzy

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane wg MedDRA
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	skurcz oskrzeli, duszność, kaszel, zapalenie płuc śródmiąższowe, zapalenie płuc, przewlekłe śródmiąższowe zwłóknienie płuc, toksyczny obrzęk płuc, wysięk opłucnowy, niewydolność oddechowa, ciężki ostry zespół oddechowy (ARDS), niespecyficzne zaburzenia płuc, niedotlenienie narządów i tkanek, nadciśnienie płucne
	Częstość nieznana	niedrożność jamy nosowej, uczucie dyskomfortu w nosie, ból jamy ustnej i gardła, wyciek z nosa, kichanie, choroba wenookluzyjna płuc, zarostowe zapalenie oskrzelików, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności, wymioty
	Rzadko	biegunka, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha
	Bardzo rzadko	puchlina brzuszna, owrzodzenie, krwotoczne zapalenie okrężnicy, ostre zapalenie trzustki
	Częstość nieznana	uczucie dyskomfortu w brzuchu, zapalenie ślinianek przyusznych, krwotoki z żołądka i jelit, zapalenie okrężnicy, zapalenie jelit, zapalenie kątnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby
	Bardzo rzadko	zespół zamknięcia żył wątrobowych (lub choroba żylna-okluzyjna wątroby lub zakrzepowo-zarostowa choroba naczyń żylnych wątroby), powiększenie wątroby, żółtaczką, uczynnienie wirusa, zapalenia wątroby
	Częstość nieznana	cholestatyczne zapalenie wątroby, hepatotoksyczność z niewydolnością wątroby, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	łysej
	Niezbyt często	łysej
	Rzadko	wysypka, zapalenie skóry, stan zapalny skóry
	Bardzo rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, ciężka reakcja skórna, odbarwienie dłoni, paznokci i spodu stóp, świąd zapalny, rumień w miejscu naświetlania
	Częstość nieznana	polekowe zapalenie skóry wywołane wcześniejszym naświetlaniem, rumień wielopostaciowy, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, pokrzywka, rumień obrzęk twarzy, nadmierne pocenie
	Rzadko	rozpad mięśni prążkowanych, kurcz

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane wg MedDRA
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	skleroderma, skurcze mięśni, bóle mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	zapalenie pęcherza, krwinkomocz
	Często	krwotoczne zapalenie pęcherza, krew w moczu
	Bardzo rzadko	krwawienie z cewki moczowej, obrzęk ściany pęcherza moczowego, zapalenie śródmięzszowe, zwłóknienie i stwardnienie pęcherza moczowego, niewydolność nerek, zaburzona czynność nerek
	Częstość nieznana	martwica kanalików nerkowych, zaburzenia czynności kanalików nerkowych, nefropatia toksyczna, krwotoczne zapalenie moczowodów, wrzodziejące zapalenie pęcherza moczowego, zwężenie pęcherza moczowego, nerkopochodna moczówka prosta, atypowe komórki nabłonka pęcherza moczowego, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy Poród przedwczesny Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia spermatogenezy, zaburzenia owulacji, brak miesiączki
	Rzadko	trwale: oligospermia, azospermia, brak miesiączki
	Częstość nieznana	bezplodność, skąpe miesiączki, zanik jąder
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Częstość nieznana	śmierć wewnątrzmaciczna, wady wrodzone płodu, opóźnienie wzrostu płodu, toksyczność dla płodu, działanie rakotwórcze u potomstwa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka
	Często	dreszcze, stany astenii, zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie, zapalenie błony śluzowej
	Rzadko	ból w klatce piersiowej
	Bardzo rzadko	ból głowy, ból, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, np. zapalenie żyły, niewydolność wielonarządowa
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zmiany w EKG zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. - <i>left ventricular ejection fraction</i> , LVEF) zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej zwiększone stężenie białka C-reaktywnego
	Rzadko	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zwiększenie: AspAT, AlAT, gamma-gt (gamma-glutamylotrans peptydaza) fosfatazy alkalicznej bilirubiny
	Bardzo rzadko	zwiększanie masy ciała, spadek ciśnienia krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny
	Częstość nieznana	zmniejszone stężenie estrogenów we krwi, zwiększone stężenie gonadotropiny we krwi

4.2.4 Paklitaksel

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące paklitakselu. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe (ChPL Paclitaxel-Ebewe).

Tab. 38. Charakterystyka paklitakselu we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Paclitaxel-Ebewe).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Paclitaxel-Ebewe, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Opakowania refundowane w Polsce ²⁰ : <ul style="list-style-type: none">• 6 mg/ml, 1 fiol. 50 ml: 05909990018420, Rp;• 6 mg/ml, 1 fiol. 25 ml: 05909990018406, Rp;• 6 mg/ml, 1 fiol. 16,7 ml: 05909990018390, Rp;• 6 mg/ml, 1 fiol. 5 ml: 05909990018383, Rp.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: L01CD01; Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe (taksany).
Substancja czynna	paklitaksel
Wskazanie	<p><u>Rak jajnika</u> Paklitaksel jest wskazany w leczeniu skojarzonym z cisplatyną w chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej laparotomii. Paklitaksel jest wskazany w chemioterapii drugiego rzutu w leczeniu raka jajnika z przerzutami, gdy standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne.</p> <p><u>Rak piersi</u> W leczeniu adjuwantowym paklitaksel jest wskazany u pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych po terapii antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Leczenie adjuwantowe paklitakselem należy uważać za alternatywę dla przedłużonej terapii AC. Paklitaksel jest wskazany do początkowego leczenia miejscowego zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracykliną u pacjentów, u których można zastosować leczenie antracykliną lub w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracykliną nie jest odpowiednie. W monoterapii, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których standardowe leczenie schematami zawierającymi antracyklinę okazało się nieskuteczne lub jest nieodpowiednie.</p> <p><u>Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca</u> Paklitaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego potencjalną szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.</p> <p><u>Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS</u> Paklitaksel jest wskazany w leczeniu zaawansowanego mięsaka Kaposi'ego w przebiegu AIDS u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie antracykliną liposomalną okazało się nieskuteczne.</p>

²⁰ inne refundowane w Polsce preparaty, zawierające paklitaksel przedstawiono w Aneksie 7.2.

Dawkowanie	Przed podaniem paklitakselu u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację obejmującą kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i antagonistów receptorów H ₂ , np. jak w Tab. 39. <u>Poniżej opisano dawkowanie w ramach chemioterapii adjuwantowej raka piersi</u> Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m ² pc. podawana przez 3 godziny co 3 tygodnie w czterech cyklach, po zakończeniu leczenia antracykliną i cyklofosfamidem (AC).
Droga podania	Dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który wspomaga powstawanie mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubuli, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i podziału mitotycznego komórki. Ponadto paklitaksel powoduje tworzenie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli przez cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubuli w trakcie mitozy.

Tab. 39. Leki stosowane w premedykacji przed zastosowaniem paklitakselu.

Lek	Dawka	Czas podania przed zastosowaniem produktu Paclitaxel-Ebewe
Deksametazon	20 mg doustnie* lub dożylnie	Doustnie: około 12 i 6 godzin lub dożylnie: 30 do 60 minut
Difenhydramina**	50 mg dożylnie	30 do 60 minut
Cymetydyna lub ranitydyna	300 mg dożylnie lub 50 mg dożylnie	30 do 60 minu

* 8-20 mg u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego; ** lub równoważny lek przeciwhistaminowy np. chlorofeniramina.

4.2.4.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny paklitakselu (ChPL Paklitaksel-Ebewe).

Tab. 40. Status rejestracyjny paklitakselu (ChPL Paklitaksel-Ebewe).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 stycznia 2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 stycznia 2012 r. Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12603.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Rak jajnika</u> Paklitaksel jest wskazany w leczeniu skojarzonym z cisplatyną w chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej laparotomii. Paklitaksel jest wskazany w chemioterapii drugiego rzutu w leczeniu raka jajnika z przerzutami, gdy standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne. <u>Rak piersi</u> W leczeniu adjuwantowym paklitaksel jest wskazany u pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych po terapii antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Leczenie

	<p>adjuwantowe paklitakselem należy uważać za alternatywę dla przedłużonej terapii AC.</p> <p>Paklitaksel jest wskazany do początkowego leczenia miejscowego zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracykliną u pacjentów, u których można zastosować leczenie antracykliną lub w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracykliną nie jest odpowiednie.</p> <p>W monoterapii, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których standardowe leczenie schematami zawierającymi antracyklinę okazało się nieskuteczne lub jest nieodpowiednie.</p> <p><u>Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca</u></p> <p>Paklitaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego potencjalną szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.</p> <p><u>Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS</u></p> <p>Paklitaksel jest wskazany w leczeniu zaawansowanego mięsaka Kaposi'ego w przebiegu AIDS u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie antracykliną liposomalną okazało się nieskuteczne.</p>
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.2.4.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zwłaszcza na makroglicerolu rycynooleinian.

Paklitaksel jest przeciwwskazany w okresie ciąży lub karmienia piersią.

Paklitakselu nie należy podawać pacjentom, u których liczba neutrofilów przed leczeniem wynosiła $< 1\,500/\text{mm}^3$ ($< 1\,000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego).

4.2.4.3 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania paklitakselu. W razie przedawkowania pacjenta należy uważnie monitorować. Sposób leczenia należy uzależnić od głównych przewidywanych działań toksycznych, do których należy zahamowanie czynności szpiku kostnego, neuropatia obwodowa i zapalenie błon śluzowych.

Przedawkowanie u dzieci i młodzieży może wiązać się z ostrym zatruciem etanolem.

4.2.4.4 Działania niepożądane

Jeśli nie podano inaczej, poniższe omówienie odnosi się do bazy danych dotyczących ogólnego bezpieczeństwa stosowania paklitakselu w monoterapii w badaniach klinicznych u 812 pacjentów z guzami litymi.

Częstość i nasilenie działań niepożądanych, jeśli nie podano inaczej, były zasadniczo podobne u pacjentów otrzymujących paklitaksel w leczeniu raka jajnika, raka piersi lub

niedrobnokomórkowego raka płuca. Żadne z obserwowanych działań toksycznych nie było jednoznacznie zależne od wieku pacjenta.

Najczęściej występującym istotnym działaniem niepożądanym było zahamowanie czynności szpiku. Ciężka neutropenia (< 500 komórek/ mm^3) występowała u 28% pacjentów, ale nie była związana z epizodami gorączkowymi. Tyko u 1% pacjentów ciężka neutropenia trwała przez ≥ 7 dni. Małopłytkowość notowano u 11% pacjentów. U 3% pacjentów nadir liczby płytek ($< 50\,000/\text{mm}^3$) wystąpił co najmniej raz w czasie trwania badania. Niedokrwistość obserwowano u 64% pacjentów, ale w ciężkiej postaci ($\text{Hb} < 5$ mmol/l) wystąpiła tylko u 6% pacjentów. Częstość i nasilenie niedokrwistości jest zależne od wyjściowego stężenia hemoglobiny.

Wydaje się, że neurotoksyczność, głównie neuropatia obwodowa, występowała częściej i miała cięższy przebieg po podaniu dawki $175\text{ mg}/\text{m}^2$ pc. w 3-godzinnej infuzji (85% przypadków działania neurotoksycznego, z czego 15% ciężkiego) niż po podaniu dawki $135\text{ mg}/\text{m}^2$ pc. w 24-godzinnej infuzji (25% przypadków działania neurotoksycznego, z czego 3% ciężkiego), jeśli paklitaksel był podawany w skojarzeniu z cisplatyną. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i pacjentek z rakiem jajnika, otrzymujących paklitaksel w 3-godzinnej infuzji, a następnie cisplatynę, stwierdza się wyraźne zwiększenie częstości ciężkiej neurotoksyczności. Neuropatia obwodowa może wystąpić już po pierwszym cyklu leczenia i nasilać się wraz ze zwiększeniem ekspozycji na paklitaksel. W kilku przypadkach neuropatia obwodowa była przyczyną przerwania leczenia paklitaksellem. Objawy czuciowe zwykle zmniejszały się lub ustępowały w ciągu kilku miesięcy po zakończeniu leczenia paklitaksellem. Neuropatie uprzednio występujące na skutek wcześniejszego leczenia nie są przeciwwskazaniem dla leczenia paklitaksellem. Wykazano ponadto, że neuropatia obwodowa może się utrzymywać przez ponad 6 miesięcy od odstawienia paklitakselu.

Ból stawów lub ból mięśni występował u 60% pacjentów, a u 13% był ciężki.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości z możliwością zgonu (definiowane jako niedociśnienie tętnicze wymagające leczenia, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa wymagająca leczenia rozszerzającego oskrzela lub uogólniona pokrzywka) wystąpiły u dwóch pacjentów ($< 1\%$). Lżejsze reakcje nadwrażliwości wystąpiły u 34% pacjentów (17% wszystkich cykli leczenia). Reakcje te, głównie nagłe zaczerwienienie i wysypka, nie wymagały leczenia ani nie powodowały konieczności przerwania leczenia paklitaksellem.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występujące podczas podania dożylnego mogą prowadzić do miejscowego obrzęku, bólu, rumienia i stwardnienia, a w przypadku wynaczynienia może dojść do zapalenia tkanki łącznej. Opisywano oddzielenie się skóry martwiczej i (lub) złuszczenie skóry, czasami spowodowane wynaczynieniem. Może również wystąpić odbarwienia skóry. Rzadko w miejscu poprzedniego wynaczynienia występowały nawroty miejscowych reakcji skórnych po podaniu paklitakselu w innym miejscu wkłucia. Obecnie nie jest znana specyficzna metoda leczenia reakcji po wynaczynieniu.

W niektórych przypadkach reakcja w miejscu wstrzyknięcia występowała w trakcie przedłużonej infuzji lub pojawiała się z opóźnieniem od tygodnia do 10 dni.

W poniższej tabeli wymieniono niezależnie od ich nasilenia, działania niepożądane związane z monoterapią paklitaksellem podawanym w 3-godzinnej infuzji pacjentom z przerzutami (812 pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych) oraz działania niepożądane z doświadczeń po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu*. Te ostatnie można powiązać ze

stosowaniem paklitakselu niezależnie od schematu leczenia. Częstość wymienionych niżej działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości działania niepożądane przedstawione zostały zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

U pacjentek z rakiem piersi, otrzymujących paklitaksel jako leczenie adjuwantowe po podaniu antracykliny z cyklofosfamidem (AC), częściej niż u pacjentek leczonych tylko AC występowała neurotoksyczność, reakcje nadwrażliwości, bóle stawów i (lub) mięśni, niedokrwistość, zakażenie, gorączka, nudności i (lub) wymioty oraz biegunka. Jednak częstość tych działań była podobna, jak w przypadku podawania paklitakselu w monoterapii.

Tab. 41. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania paklitakselu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenia (głównie dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), ze zgłoszonymi przypadkami zgonów
	Niezbyt często	wstrząs septyczny
	Rzadko	zapalenie płuc, zapalenie otrzewnej, posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie
	Rzadko	gorączka neutropeniczna
	Bardzo rzadko	ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka)
	Niezbyt często	ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa, uogólniona pokrzywka, dreszcze, ból pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, ból kończyn, nadmierne pocenie się i nadciśnienie tętnicze)
	Rzadko	reakcje anafilaktyczne
	Bardzo rzadko	reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	jadłowstręt
	Częstość nieznana	zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	splątanie
Zaburzenie układu nerwowego	Bardzo często	neurotoksyczność (głównie neuropatia obwodowa)***
	Rzadko	neuropatia ruchowa (nieznaczne osłabienie w części dystalnej kończyn)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
	Bardzo rzadko	neuropatia autonomiczna (powodująca niedrożność porażenną i niedociśnienie ortostatyczne), napady drgawkowe typu <i>grand mal</i> , drgawki, encefalopatia, zawroty głowy, ból głowy, ataksja
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	zaburzenia nerwu wzrokowego i (lub) widzenia (mroczki iskrzące), zwłaszcza u pacjentów otrzymujących dawki większe niż zalecane
	Częstość nieznana	obrzęk plamki, fotopsja, męty ciała szklistego
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko	ototoksyczność, utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	Często	bradykardia
	Niezbyt często	kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, zawał mięśnia sercowego
	Rzadko	niewydolność serca
	Bardzo rzadko	migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	niedociśnienie tętnicze
	Niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, zakrzepica, zakrzepowe zapalenie żył
	Bardzo rzadko	wstrząs
	Częstość nieznana	zapalenie żyły; notowano przypadki rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, często w związku z posocznica lub niewydolnością wielonarządową
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	duszność, naciek opłucnej, śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, zator płucny, niewydolność oddechowa
	Bardzo rzadko	kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych
	Rzadko	niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie jelit, zapalenie trzustki
	Bardzo rzadko	zakrzepica krezki, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zapalenie przetyku, zaparcie, wodobrzusze, neutropeniczne zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obu rodzajach zaburzeń zgłoszono przypadki zgonów)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	łysienie**
	Często	przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
	Rzadko	świąd, wysypka, rumień
	Bardzo rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielenie się paznokcia od łożyska (podczas leczenia pacjenci powinni stosować przeciwsłoneczną ochronę rąk i stóp)
	Częstość nieznana	twardzina, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból stawów, ból mięśni
	Częstość nieznana	toczeń rumieniowaty układowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	reakcje w miejscu podania (w tym obrzęk miejscowy, ból, rumień, stwardnienie, sporadycznie w wyniku wynaczynienia może wystąpić zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie skóry i martwica skóry)
	Rzadko	osłabienie, gorączka, odwodnienie, obrzęki, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Często	znaczne zwiększenie aktywności AspAT, znaczne zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej
	Niezbyt często	znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny
	Rzadko	znaczne zwiększenie stężenia bilirubin

** Łysienie. Łysienie o nagłym początku notowano u 87% pacjentów. U większości pacjentów, u których występuje łysienie, spodziewana jest wyraźna utrata włosów ($\geq 50\%$); *** Mogą się utrzymywać ponad 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem.

Opis wybranych działań niepożądanych oraz wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych zostały przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.2.5 Karboplatyna

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące karboplatyny. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Carboplatin Pfizer (ChPL Carboplatin Pfizer).

Tab. 42. Charakterystyka karboplatyny we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Carboplatin Pfizer).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Carboplatin Pfizer, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań Opakowania refundowane w Polsce ²¹ : <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/ml, 1 fiol. 5 ml: 05909990477418, Lz; • 10 mg/ml, 1 fiol. 15 ml: 05909990477425, Lz; • 10 mg/ml, 1 fiol. 45 ml: 05909990477432, Lz.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: L01XA02 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, związki platyny
Substancja czynna	Karboplatyna
Wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> • zaawansowany rak jajnika (w tym leczenie drugiego rzutu u pacjentek, które wcześniej otrzymywały schematy leczenia zawierające cisplatynę); • drobnokomórkowy rak płuca.
Dawkowanie	Karboplatynę należy podawać wyłącznie dożylnie (iv.). Karboplatynę można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi. Zalecana dawka karboplatyny u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów, z prawidłową czynnością nerek wynosi 400 mg/m ² pc., podana w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym trwającym od 15 do 60 minut. Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie czterech tygodni od poprzedniego kursu leczenia i (lub) dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm ³ , a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm ³ . U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak uprzednie leczenie o działaniu mielosupresyjnym, radioterapia, zaawansowany wiek lub niski stopień sprawności pacjenta (punktacja 2-4 wg skali ECOG-Zubrod lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego), zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20-25%. W celu dostosowania dawkowania w kolejnych kursach leczenia zaleca się określenie najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadir) przez wykonywanie cotygodniowych oznaczeń w trakcie początkowych kursów leczenia karboplatyną.
Droga podania	Dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Karboplatyna jest nieorganicznym kompleksem metalu ciężkiego, zawierającym centralny atom platyny. Karboplatyna jest pochodną cisplatyny drugiej generacji, o potwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej. Karboplatyna posiada podobne właściwości biochemiczne do cisplatyny, polegające głównie na indukcji wytwarzania wiązań krzyżowych między obydwojema niciami DNA, które modyfikują strukturę i zaburzają syntezę DNA.

4.2.5.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny karboplatyny (ChPL Carboplatin Pfizer).

²¹ inne refundowane w Polsce preparaty, zawierające karboplatynę przedstawiono w Aneksie 7.2.

Tab. 43. Status rejestracyjny karboplatyny (ChPL Carboplatin Pfizer).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 grudnia 1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 stycznia 2014 r. Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4774.
Zarejestrowane wskazania do stosowania*	<ul style="list-style-type: none">• zaawansowany rak jajnika (w tym leczenie drugiego rzutu u pacjentek, które wcześniej otrzymywały schematy leczenia zawierające cisplatynę);• drobnokomórkowy rak płuca.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.2.5.2 Przeciwwskazania

Karboplatyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z nadwrażliwością na karboplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz z nadwrażliwością na inne związki zawierające platynę;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek rozpoznaną przed rozpoczęciem terapii;
- u pacjentów z ciężką mielosupresją;
- podczas jednoczesnego podania ze szczepionką przeciw żółtej febrze;
- u pacjentów z krwawieniem istotnym klinicznie;
- u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią.

Karboplatyna wchodzi w interakcję z aluminium, powodując strącanie czarnego osadu. Nie donoszono o występowaniu innych niezgodności. Igły, strzykawki, cewniki i inne elementy zestawów do wlewów dożylnych zawierające aluminium nie powinny być używane do podawania karboplatyny.

4.2.5.3 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania karboplatyny. Oczekiwane powikłania po przedawkowaniu będą związane z mielosupresją oraz zaburzeniami czynności wątroby, nerek i słuchu. Ostre przedawkowanie karboplatyny może spowodować nasilenie jej spodziewanych objawów toksyczności (np. ciężką supresję szpiku, oporne na leczenie nudności i wymioty, ciężkie działania toksyczne na układ nerwowy i narządy zmysłów, niewydolność wątroby, niewydolność nerek itp.). W wyniku tych zaburzeń może nastąpić zgon. Hemodializa jest skuteczna jedynie w okresie do 3 godzin po podaniu leku ze względu na szybkie i znacznego stopnia wiązanie się platyny z białkami osocza. Odpowiednia interwencja terapeutyczna może być konieczna w przypadku wystąpienia powikłań, takich jak mielosupresja oraz niewydolność nerek i wątroby. Może pojawić się biegunka i wypadanie włosów. Zastosowanie karboplatyny w dawkach większych niż zalecane było związane z utratą wzroku.

4.2.5.4 Działania niepożądane

Wielu działań niepożądanych po zastosowaniu karboplatyny nie da się uniknąć ze względu na działania farmakologiczne produktu. Zazwyczaj są one odwracalne, jeżeli zostaną wcześniej wykryte.

Częstość występowania zgłaszanych działań niepożądanych jest oparta na skumulowanej bazie danych 1893 pacjentów otrzymujących karboplatynę w monoterapii i doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Działania niepożądane uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania zgodnie z następującymi kategoriami: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 44. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania karboplatyny.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia*
	Bardzo rzadko	posocznica
	Częstość nieznana	zapalenie płuc
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Częstość nieznana	wtórne nowotwory złośliwe związane z leczeniem
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość
	Często	krwotok*
	Częstość nieznana	zahamowanie czynności szpiku kostnego, gorączka neutropeniczna, zespół hemolitycznomocznicy, niedokrwistość hemolityczna (czasami śmiertelna)
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	nadwrażliwość, reakcje rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	odwodnienie, jadłowstręt, hiponatremia, zespół rozpadu guza
Zaburzenie układu nerwowego	Często	neuropatia obwodowa, parestezja, zmniejszenie odruchów ścięgnistych, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku
	Częstość nieznana	udar mózgu*, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii
Zaburzenia oka	Często	zaburzenia widzenia, rzadkie przypadki utraty wzroku
	Niezbyt często	przejściowa utrata wzroku

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
	Bardzo rzadko	ślepotą korową
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo często	subkliniczny spadek ostrości słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (4000-8000 Hz)
	Często	szum w uszach, utrata słuchu
Zaburzenia serca	Często	zaburzenia sercowo-naczyniowe*
	Bardzo rzadko	zaburzenia rytmu serca
	Częstość nieznana	niewydolność serca*, zaburzenia niedokrwienne serca (np. zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie czynności serca, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego), zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	zator*, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	zaburzenia oddechowe, śródmiąższowa choroba płuc, skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	wymioty, nudności, ból i skurcze brzucha
	Często	biegunka, zaparcia, zapalenie błon śluzowych, zapalenie przetyku
	Częstość nieznana	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	łysienie, zaburzenia skóry
	Częstość nieznana	pokrzywka, wysypka, rumień, świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	zaburzenia układu moczowo-płciowego
	Bardzo rzadko	ostra niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	ból
	Często	astenia, gorączka, dreszcze
	Niezbyt często	odczyny w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, obrzęk, ból), zespół grypopodobny
	Częstość nieznana	martwica w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności AspAT, nieprawidłowe wyniki testu czynności wątroby, zmniejszenie stężenia sodu, potasu, wapnia i magnezu we krwi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
	Często	zwiększenie stężenia bilirubiny, kreatyniny i kwasu moczowego we krwi

* Prowadzące do zgonu w < 1% przypadków. Zdarzenia sercowo-naczyniowe prowadzące do zgonu w < 1% przypadków obejmują połączone przypadki niewydolności serca, zatorów i udarów mózgu.

Opis wybranych działań niepożądanych oraz wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych zostały przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej 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 pożądane 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 pomiędzy 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 Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą (FDA 2018):

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR; badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie bez progresji choroby (w tym zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; niezbędna randomizacja, preferowane zaślepienie).

Na stronie *European Medicine Agency* (EMA) odnaleziono wytyczne z 2019 r. według których do typowych pierwszorzędowych punktów końcowych należą: OS, PFS, DFS i EFS (przeżycie wolne od zdarzeń, ang. *event-free survival*). Jeśli PFS/DFS stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy - OS powinno stanowić drugorzędowy PK i odwrotnie. Wybrane wyniki raportowane przez pacjentów (PRO), tj. stopień kontroli objawów, również mogą stanowić klinicznie

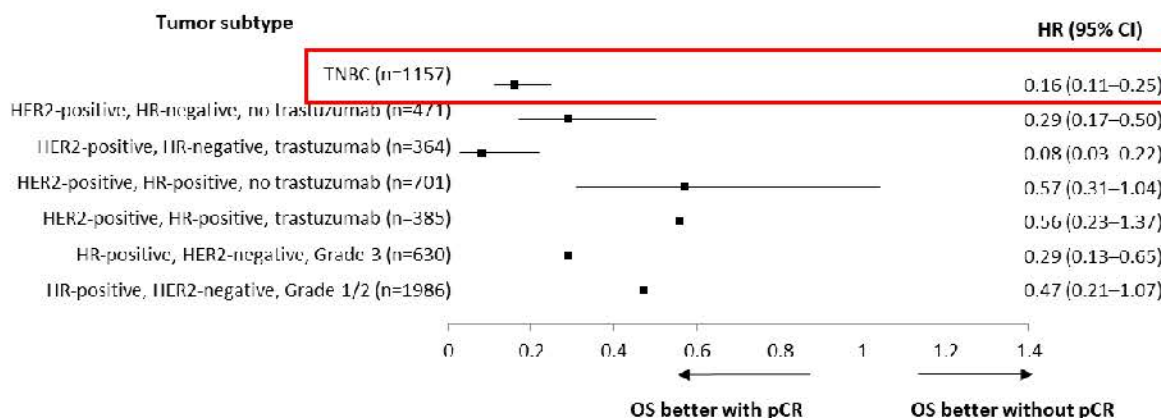
istotne pierwszorzędowe punkty końcowe, pod warunkiem zapewnienia wysokiej jakości danych (EMA 2019).

EFS jest uznawany przez naukowców za najważniejszy punkt końcowy dla wykazania korzyści w leczeniu TNBC. Przeprowadzanie długich badań w celu uzyskania istotnych statystycznie wartości OS może prowadzić do inkorporowania efektu “cross-over”, jak również opóźnić dostęp pacjenta do leczenia ze względu na długi czas oczekiwania (EMA 2014, CDER 2020).

Celem systemowej terapii neoadjuwantowej jest poprawa wyników leczenia chirurgicznego (co pozwala na zmniejszenie rozległości obszaru resekcji), zmniejszenie rozmiarów guza na tyle, aby możliwe było wykonanie doszczętnej resekcji oraz poprawa wskaźnika pCR. Celem terapii adjuwantowej jest natomiast zapobieganie nawrotom po resekcji guza (Liedtke 2008, Mougalian 2015, NCCN 2022 BC, Cortazar 2014).

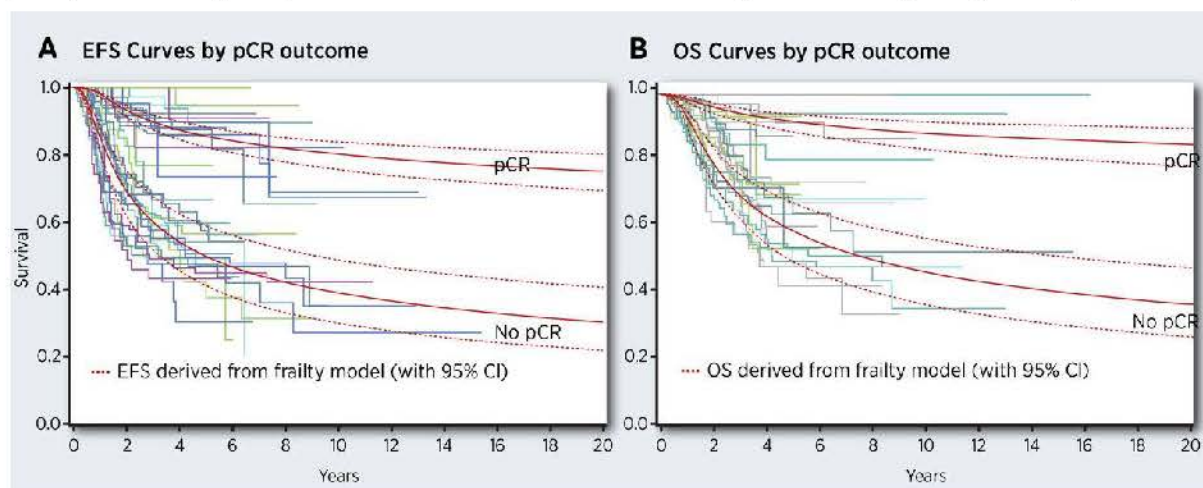
Udowodniono, że istnieje silna korelacja między wskaźnikiem pCR a DFS/OS w przypadku TNBC w porównaniu do innych podtypów raka piersi (patrz Ryc. 17). Chorzy z rakiem piersi, którzy osiągnęli pCR, stosując chemioterapię neoadjuwantową, uzyskali lepszy wyniki dotyczące przeżycia w porównaniu z pacjentkami z chorobą resztkową (NCCN 2022, Cortazar 2014, von Minckwitz 2012).

Ryc. 17. Korelacja pomiędzy pCR a OS w zależności od podtypu raka piersi (Cortazar 2014).



Przegląd literatury przeprowadzony przez MSD, umożliwił zidentyfikowanie 25 badań bazujących na wynikach terapii neoadjuwantowych, zastosowanych łącznie u ponad 4 000 chorych z TNBC w wczesnym stadium. Przegląd uwzględnił badania kliniczne, badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence*, RWE) oraz publikacje łączące liczne badania lub kohorty (Huang 2020a). Analiza badań pozwoliła na zaobserwowanie znacznej poprawy EFS i OS u pacjentów, którzy uzyskali pCR w porównaniu z tymi którzy jej nie uzyskali (EFS - HR=0,24 [95%CI: 0,20; 0,29]; OS - HR=0,19 [95%CI: 0,15; 0,24] - patrz Ryc. 18. Odnalezione doniesienia sugerują również, że terapia adjuwantowa wiąże się z poprawą EFS/OS u chorych z TNBC, którzy otrzymywali terapię neoadjuwantową, bez względu na to czy uzyskali patologiczną odpowiedź całkowitą (Huang 2020a).

Ryc. 18. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące EFS i OS oraz statusu pCR na podstawie meta-analizy przeprowadzonej w oparciu o odnalezione badania u chorych na TNBC (Huang 2020a).



Krzywe przeżycia dotyczące EFS i OS

Biorąc pod uwagę przedstawione informacje, w ramach analizy klinicznej wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- ocena skuteczności (samodzielne punkty końcowe lub jako składowe złożonych punktów końcowych):
 - całkowita odpowiedź patologiczna (pCR);
 - przeżycie wolne od zdarzeń (EFS);
 - przeżycie całkowite (OS);
 - przeżycie wolne od progresji odległej lub nawrotu odległego/wznowy odległej;
 - jakość życia.
- ocena bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 ;
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 ;
 - zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym;
 - ciężkie zdarzenia niepożądane;
 - ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
 - przerwanie leczenia z powodu wystąpienia różnych typów zdarzeń niepożądanych.

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.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalające na ocenę efektywności praktycznej pembrolizumabu, bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również badania bez grupy kontrolnej) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania interwencji obejmującej pembrolizumab (Keytruda®, MSD) w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu raka piersi oraz obecną praktykę kliniczną (opinie ekspertów), wybrano jako najwłaściwszy dla całej populacji docelowej schemat leczenia okołoperacyjnego potrójnie ujemnego raka piersi terapię sekwencyjną paklitaksel ± karboplatyna oraz dokсорubicyna (lub epirubicyna) + cyklofosfamid (kolejność dowolna, choć sekwencja taksan/antracyklina może być nieco bardziej skuteczna niż antracyklina/taksan) stosowane w leczeniu neoadjuwantowym (w związku z korzyściami ze stosowania chemioterapii przed a nie po operacji).

Należy w tym miejscu podkreślić, że celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu, w którym pembrolizumab podawany jest sekwencji w leczeniu przed- (z chemioterapią) i pooperacyjnym (w monoterapii), zarejestrowanego przez Europejską Agencję Leków w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-522 oceniającego skuteczność wspomnianego schematu łącznie w leczeniu okołoperacyjnym.

Pembrolizumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną dedykowaną miejscowo zaawansowanemu lub wczesnemu stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu, oferująca kompleksowe leczenie okołoperacyjne tych pacjentów. Ponadto jest to pierwsza immunoterapia oferowana pacjentom z TNBC z intencją całkowitego wyleczenia.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 45. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu
Interwencja (I)	Pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią neoadjuwantową, kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe
Komparator (C)	Standardowa terapia okołoperacyjna
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź patologiczna (pCR); • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS); • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji odległej lub nawrotu odległego/wznowy odległej; • jakość życia. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3; • zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • przerwanie leczenia z powodu wystąpienia różnych typów zdarzeń niepożądanych.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

7 Aneks

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header text]		
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]

<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>7) [REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
--	---	---

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

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

7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 46. Leki refundowane w Polsce w ramach programu lekowego w leczeniu raka piersi (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1210.0, Abemacyklib							
Abemaciclibum	Verzenios, tabl. powł., 100 mg	70 szt.	05014602500986	12336,30	12953,12	12953,12	B.9.
	Verzenios, tabl. powł., 150 mg	70 szt.	05014602500993	12336,30	12953,12	12953,12	B.9.
	Verzenios, tabl. powł., 50 mg	70 szt.	05014602500979	12336,30	12953,12	12953,12	B.9.
1068.0, Lapatynib							
Lapatynibum	Tyverb, tabl. powł., 250 mg	140 szt.	05909990851973	6457,49	6780,36	6780,36	B.9.
	Tyverb, tabl. powł., 250 mg	70 szt.	05909990851966	3228,75	3390,19	3390,19	B.9.
1194.0, Palbocyklib							
Palbociclibum	lbrance, kapsułki twarde, 100 mg	21 szt.	05907636977087	9666,00	10149,30	8119,44	B.9.
	lbrance, tabl. powł., 100 mg	21 szt.	05415062353684	9666,00	10149,30	8119,44	B.9.
	lbrance, tabl. powł., 125 mg	21 szt.	05415062353691	9666,00	10149,30	10149,30	B.9.
	lbrance, kapsułki twarde, 125 mg	21 szt.	05907636977094	9666,00	10149,30	10149,30	B.9.
	lbrance, kapsułki twarde, 75 mg	21 szt.	05907636977070	9666,00	10149,30	6089,58	B.9.
	lbrance, tabl. powł., 75 mg	21 szt.	05415062353677	9666,00	10149,30	6089,58	B.9.
1147.0, Pertuzumab							
Pertuzumabum	Perjeta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol.	05902768001006	11016,00	11566,80	11566,80	B.9.
1195.0, Rybocyklib							
Ribociclibum	Kisqali, tabl. powł., 200 mg	63 szt.	05909991336769	10267,32	10780,69	10780,69	B.9.
1082.0, Trastuzumabum							

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Trastuzumabum	Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg	1 fiol. po 6 ml	05902768001037	6925,50	7271,78	2786,98	B.9.
	Herzuma, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku	05996537004107	1527,12	1603,48	952,22	B.9.; B.58.
	Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiolka po 20 ml	08715131016982	906,88	952,22	952,22	B.9.; B.58.
	Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiolka po 50 ml	08715131016975	2539,25	2666,21	2666,21	B.9.; B.58.
	Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku 15 ml	05901797710415	1458,00	1530,90	952,22	B.9.; B.58.
	Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol. proszku	05901797710781	3161,16	3319,22	2666,21	B.9.; B.58.
	Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku	05415062339176	1240,70	1302,74	952,22	B.9.; B.58.
	Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol. proszku	05415062346655	3126,60	3282,93	2666,21	B.9.; B.58.
	Zercepac, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.	05055565766378	972,00	1020,60	952,22	B.9.; B.58.
1082.1, Trastuzumab emtanzyna							
Trastuzumabum emtansinum	Kadcyla, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	05902768001044	7760,88	8148,92	8148,92	B.9.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Kadcyla, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. proszku	05902768001051	12417,84	13038,73	13038,73	B.9.

Tab. 47. Leki aktualnie refundowane w Polsce w ramach chemioterapii w leczeniu raka piersi (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1006.0, Capecitabinum							
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	05055565707531	74,52	78,25	67,19	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05055565709153	149,04	156,49	134,38	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05055565707548	432,00	453,60	447,93	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	05909991004736	63,99	67,19	67,19	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909991004699	426,60	447,93	447,93	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Ecansya, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	05909991011079	86,40	90,72	67,19	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Ecansya, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909991011239	576,00	604,80	447,93	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Xeloda, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909990893515	585,36	614,63	447,93	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
1005.0, Carboplatinum							
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	179,17	179,17	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	C.6.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	C.6.
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	C.6.
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,06	107,16	107,16	C.6.
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	C.6.
1008.0, Cisplatinum							

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	C.11.
1010.1, Cyclophosphamidum inj.							
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	54,96	57,71	57,71	C.13.
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	14,58	15,31	11,54	C.13.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1010.2, Cyclophosphamidum p.o.							
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15	C.13.
1013.0, Docetaxelum							
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	432,00	453,60	453,60	C.19.
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	54,00	56,70	56,70	C.19.
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	216,00	226,80	226,80	C.19.
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	32,40	34,02	34,02	C.19.
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	129,60	136,08	136,08	C.19.
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	259,20	272,16	272,16	C.19.
1014.1, Doxorubicinum							

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01	C.20.
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09	C.20.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64	C.20.
1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum							
Doxorubicinum	Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	05909990213559	3580,20	3759,21	3759,21	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.
1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum							
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1462,86	1536,00	1536,00	C.22.
1015.0, Epirubicinum							
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	540,00	567,00	567,00	C.23.
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	135,00	141,75	141,75	C.23.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	27,00	28,35	28,35	C.23.
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	270,00	283,50	283,50	C.23.
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	124,20	130,41	130,41	C.23.
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	24,84	26,08	26,08	C.23.
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	164,16	172,37	172,37	C.23.
1016.0, Etoposidum							
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18	C.24.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47	C.24.
1018.0, Fluorouracilum							
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	14,57	15,30	15,20	C.26.
	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	72,36	75,98	75,98	C.26.
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	6,05	6,35	6,35	C.26.
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	60,48	63,50	63,50	C.26.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	12,10	12,71	12,71	C.26.
	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	7,45	7,82	7,60	C.26.
	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	72,36	75,98	75,98	C.26.
	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	14,36	15,08	15,08	C.26.
1019.0, Fulvestrant							
Fulvestrantum	Faslodex, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły z syst.ost.	05909990768875	2700,00	2835,00	633,91	C.27.
	Fulvestrant EVER Pharma, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml	05909991411022	518,40	544,32	544,32	C.27.
	Fulvestrant Glenmark, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991441777	603,72	633,91	633,91	C.27.
	Fulvestrant Mylan, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05901797710026	518,40	544,32	544,32	C.27.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Fulvestrant Pharmascience, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991441630	614,52	645,25	633,91	C.27.
	Fulvestrant Sandoz, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991250683	621,00	652,05	633,91	C.27.
	Fulvestrant Stada, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991422189	507,60	532,98	532,98	C.27.
	Fulvestrant SUN, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991389765	518,40	544,32	544,32	C.27.
	Fulvestrant Teva, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991317331	777,60	816,48	633,91	C.27.
	Fulvestrant Vipfarm, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	1 amp.-strzyk. z zabezpieczeniem	05901812161871	253,80	266,49	266,49	C.27.
	Fulvestrant Vipfarm, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strzyk. z zabezpieczeniem	05901812161888	507,60	532,98	532,98	C.27.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Fulvestrant Zentiva, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml	05909991441562	518,40	544,32	544,32	C.27.
	Fulvestrant Accord, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991399221	516,24	542,05	542,05	C.27.
1020.0, Gemcitabinum							
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	81,00	85,05	85,05	C.28.
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990976096	118,80	124,74	124,74	C.28.
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	17,82	18,71	18,71	C.28.
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	162,00	170,10	170,10	C.28.
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	102,60	107,73	107,73	C.28.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	27,00	28,35	28,35	C.28.
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	205,20	215,46	215,46	C.28.
1023.0, Ifosfamidum							
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44	C.31.
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50	C.31.
1028.3, Methotrexatum p.o							
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	33,98	C.41.
1028.2, Methotrexatum inj.							
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	378,00	396,90	297,68	C.41.
	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	283,50	297,68	297,68	C.41.
1032.0, Paclitaxelum							

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	51,30	53,87	53,87	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	67,39	70,76	70,76	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	25,38	26,65	26,65	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	135,00	141,75	141,75	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	108,00	113,40	113,40	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	145,80	153,09	153,09	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	32,40	34,02	34,02	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	324,00	340,20	340,20	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	48,60	51,03	51,03	C.47.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	14,58	15,31	15,31	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	145,80	153,09	153,09	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	259,20	272,16	272,16	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	72,90	76,55	76,55	C.47.
1036.0, Tamoxifenum							
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990775316	9,83	10,32	10,32	C.52.
1041.0, Vincristinum							
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,84	26,08	26,08	C.61.
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41	C.61.
1042.1, Vinorelbinum inj							
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	486,86	511,20	226,80	C.63.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	2434,32	2556,04	1134,00	C.63.
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	216,00	226,80	226,80	C.63.
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1080,00	1134,00	1134,00	C.63.
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	22,68	C.63.
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	113,40	C.63.
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68	C.63.
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40	C.63.
1042.2, Vinorelbinum p.o.							
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	174,59	183,32	136,08	C.63.
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990945115	261,88	274,97	204,12	C.63.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	129,60	136,08	136,08	C.63.
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	194,40	204,12	204,12	C.63.
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	518,40	544,32	544,32	C.63.

Spis rysunków

Ryc. 1. Przekrój poprzeczny żeńskiej piersi.....	17
Ryc. 2. 5-letnie przeżycie (standaryzowane na wiek; %, wraz z 95%CI) wśród kobiet w wieku 15-99 lat w latach 2010-2014 z rakiem piersi w krajach europejskich (Allemani 2018).	20
Ryc. 3. Względne przeżycia 5-letnie kobiet chorych na raka piersi w poszczególnych krajach europejskich - opracowanie na podstawie EUROCORE-5 (Smaga 2014).	21
Ryc. 4. Względne przeżycia 5-letnie kobiet w Polsce a średnia w Europie (%) - opracowanie na podstawie EUROCORE-5 (Smaga 2014).....	22
Ryc. 5. 5-letnie przeżycia dla różnych podtypów raka piersi (NIH 2021).	22
Ryc. 6. Porównanie wartości współczynników ryzyka, związanego z wystąpieniem przerzutów odległych po operacji u chorych z TNBC i innymi typami raka piersi (Dent 2007).	24
Ryc. 7. Standaryzowane względem wieku wskaźniki zachorowalności i umieralności na raka piersi w 2020 roku (GCO 2020a).	27
Ryc. 8. Standaryzowana względem wieku częstość występowania raka piersi na świecie w 2020 r. (GCO 2020).....	27
Ryc. 9. Standaryzowana względem wieku umieralność na raka piersi na świecie w 2020r. (GCO 2020).....	28
Ryc. 10. Zachorowalność na raka piersi w zależności od podtypu molekularnego (NIH 2021).	28
Ryc. 11. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w 2019 roku (Didkowska 2021).	30
Ryc. 12. Struktura zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w 2019 roku (Didkowska 2021).	31
Ryc. 13. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi (C50) w latach 1999-2019 w Polsce w populacji kobiet i mężczyzn łącznie (w oparciu o dane liczbowe z KRN; KRN Raporty)..	35
Ryc. 14. Zestawienie wykorzystania zasobów i koszty opieki zdrowotnej (Baser 2012). ...	39
Ryc. 15. Ogólne zasady okołoperacyjnego leczenia systemowego we wczesnym raku piersi.	44
Ryc. 16. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy sutka (C50) w latach 1999-2019 (KRN Raporty) oraz przewidywana liczba zachorowań w latach 2020-2025 w Polsce (ekstrapolacja*).....	56
Ryc. 17. Korelacja pomiędzy pCR a OS w zależności od podtypu raka piersi (Cortazar 2014).	107
Ryc. 18. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące EFS i OS oraz statusu pCR na podstawie meta-analizy przeprowadzonej w oparciu o odnalezione badania u chorych na TNBC (Huang 2020a).	108

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	10
Tab. 2. Klasyfikacja TNM raka piersi wg 8. edycji klasyfikacji AJCC/UIC (NCCN 2022, Stec 2019).	14
Tab. 3. Skala Allreda, obejmująca ocenę odsetkową wybarwionych jąder (PS) oraz ocenę intensywności wybarwienia jąder komórkowych (Ryś-Bednarska 2012).	15
Tab. 4. Podział molekularny podtypów raka piersi na podstawie oceny immunohistochemicznej oraz zalecany rodzaj terapii systemowej (Ryś-Bednarska 2012, Stec 2019).	16
Tab. 5. 5-letnie przeżycie (standaryzowane na wiek) wśród kobiet w wieku 15-99 lat w Polsce (Allemani 2018).*	21
Tab. 6. 5-letnie przeżycia i RER dotyczące raka piersi w zależności od podtypu molekularnego we Włoszech w latach 2003-2005 w odniesieniu do raka luminalnego A (Minicozzi 2013). ..	23
Tab. 7. Ocena stopnia zaawansowania raka piersi wg klasyfikacji TNM (Stec 2019).	25
Tab. 8. Dane epidemiologiczne dotyczące raka piersi na świecie w 2020 roku (GCO 2020a).	26
Tab. 9. Zachorowalność na TNBC ze względu na wiek i pochodzenie (Acheampong 2020). ..	29
Tab. 10. Liczby zachorowań na nowotwór piersi z uwzględnieniem płci i grup wieku w Polsce w 2019 roku (Didkowska 2021).	32
Tab. 11. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka piersi (C50) w Polsce w populacji kobiet w latach 1999-2019 (KRN Raporty).	32
Tab. 12. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka piersi (C50) w Polsce w populacji mężczyzn w latach 1999-2019 (KRN Raporty).	33
Tab. 13. Obciążenie rakiem piersi w Polsce - dane na 2019 r. (IHME 2019).	36
Tab. 14. Zestawienie wszystkich rodzajów kosztów gospodarczych dla społeczeństwa spowodowanych rakiem piersi (ICD-10: C50) w Polsce w roku 2014 (Nojszewska 2016).	36
Tab. 15. Koszty pośrednie związane ze zgonami chorych na nowotwór piersi (Nojszewska 2016*).	37
Tab. 16. Przewidywana jakość życia (HRQoL) kobiet z TNBC i innymi rakami piersi (Vadaparampil 2017).	40
Tab. 17. Wybór uzupełniającego leczenia systemowego z uwzględnieniem biologicznych podtypów raka, określonych na podstawie oceny IHC (PTOK 2020).	44
Tab. 18. Rekomendacje i wytyczne kliniczne (krajowe oraz zagraniczne), dotyczące leczenia miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.	49
Tab. 19. Liczebności populacji docelowej.	56
Tab. 20. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	58
Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ..	60
Tab. 22. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	64
Tab. 23. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem*. ...	66

Tab. 24. Wnioskowany sposób finansowania.	70
Tab. 25. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	70
.....	73
.....	73
Tab. 28. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu. ..	75
Tab. 29. Charakterystyka doksorubicyny we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Myocet liposomal).	78
Tab. 30. Status rejestracyjny doksorubicyny (ChPL Myocet liposomal).	79
Tab. 31. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania doksorubicyny.	80
Tab. 32. Charakterystyka epirubicyny we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Epirubicin-Ebewe).	82
Tab. 33. Status rejestracyjny epirubicyny (ChPL Epirubicin-Ebewe).	84
Tab. 34. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania epirubicyny.	85
Tab. 35. Charakterystyka cyklofosfamidu we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Endoxan). .	87
Tab. 36. Status rejestracyjny cyklofosfamidu (ChPL Endoxan).	89
Tab. 37. Działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas stosowania cyklofosfamidu.	90
Tab. 38. Charakterystyka paklitakselu we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Paclitaxel-Ebewe).	94
Tab. 39. Leki stosowane w premedykacji przed zastosowaniem paklitakselu.	95
Tab. 40. Status rejestracyjny paklitakselu (ChPL Paklitaxel-Ebewe).	95
Tab. 41. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania paklitakselu.	98
Tab. 42. Charakterystyka karboplatyny we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Carboplatin Pfizer).	101
Tab. 43. Status rejestracyjny karboplatyny (ChPL Carboplatin Pfizer).	102
Tab. 44. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania karboplatyny.	103
Tab. 45. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	111
Tab. 46. Leki refundowane w Polsce w ramach programu lekowego w leczeniu raka piersi (Obwieszczenie MZ).	115
Tab. 47. Leki aktualnie refundowane w Polsce w ramach chemioterapii w leczeniu raka piersi (Obwieszczenie MZ).	117

Bibliografia

- Acheampong 2020** Acheampong, T., et al., Incidence Trends of Breast Cancer Molecular Subtypes by Age and Race/Ethnicity in the US From 2010 to 2016. *JAMA Netw Open*, 2020. 3(8): p. e2013226.
- ACS 2019-2020** American Cancer Society. Breast Cancer. Facts & Figures 2019-2020. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf> [dostęp: 11.05.2022 r.]
- ACS TNBC** American Cancer Society. Types of breast cancer: Triple-negative Breast Cancer. [https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html#:~:text=Triple%2Dnegative%20breast%20cancer%20\(TNBC,of%20the%20protein%20called%20HER2.](https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html#:~:text=Triple%2Dnegative%20breast%20cancer%20(TNBC,of%20the%20protein%20called%20HER2.)
- AGO 2021** Ditsch N, Kolberg-Liedtke C, Friedrich M, Jackisch C, Albert US, Barys-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer JU, Budach W, Dall P, Fallenberg EM, Fasching PA, Fehm T, Gerber B, Gluz O, Harbeck N, Heil J, Huober J, Kreipe HH, Krug D, Kühn T, Kümmel S, Loibl S, Lüftner D, Lux MP, Maass N, Mundhenke C, Nitz U, Park-Simon TW, Reimer T, Rhiem K, Rody A, Schmidt M, Schneeweiss A, Schütz F, Sinn HP, Solbach C, Solomayer EF, Stickeler E, Thomssen C, Untch M, Witzel I, Wöckel A, Müller V, Janni W, Thill M. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care (Basel)*. 2021 Jun;16(3):214-227. doi: 10.1159/000516419. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34248462; PMCID: PMC8248778 [dostęp: 10.05.2022 r.]
- AHS 2021** Alberta Health Services. Systemic Therapy for Early Breast Cancer. Quick Reference Guide 2021. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-systemic-therapy-early-breast.pdf> [dostęp 10.05.2022 r.]
- Allemani 2018** Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1023-1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29395269; PMCID: PMC5879496.
- Analiza kliniczna** ██████████. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi wysokiego ryzyka we wczesnym stadium. Analiza kliniczna 2022.
- Anders 2009** Anders, C.K. and L.A. Carey, Biology, Metastatic Patterns, and Treatment of Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical breast cancer*, 2009. 9(Suppl 2): p. S73-S81.
- AOTMiT 144/2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie MZ nr 144 z 2021 r.
Dostęp online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7539-144-2021-zlc.> [dostęp 11.05.2022 r.]

AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
ASCO 2021	Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, Comander AH, Dayao Z, Eisen A, Freedman RA, Gopalakrishnan R, Graff SL, Hassett MJ, King TA, Lyman GH, Maupin GR, Nunes R, Perkins CL, Telli ML, Trudeau ME, Wolff AC, Giordano SH. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021 Feb 20;39(6):685-693. doi: 10.1200/JCO.20.02510. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33079579 [dostęp: 10.05.2022 r.]
ASCO 2021a	Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2021 May 1;39(13):1485-1505. doi: 10.1200/JCO.20.03399. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33507815; PMCID: PMC8274745 [dostęp: 10.05.2022 r.]
ASCO 2022	Korde, L. A., M. R. Somerfield, D.L. Hershman. Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. Journal of Clinical Oncology: 2022, JCO.22.00503 [dostęp: 10.05.2022 r.]
Baser 2012	Baser, O., et al., Patient survival and healthcare utilization costs after diagnosis of triple-negative breast cancer in a United States managed care cancer registry. Curr Med Res Opin, 2012; 28(3): 419-28.
Basu 2015	Basu NN, Ingham S, Hodson J, et al. Risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a 30-year semi-prospective analysis. Fam Cancer. 2015 Dec;14(4):531-8. doi: 10.1007/s10689-015-9825-9.
Byler 2014	Byler S., Goldgar S., Heerboth S., Leary M., Housman G., Moulton K., Sarkar S. Genetic and epigenetic aspects of breast cancer progression and therapy. Anticancer Res. 2014 Mar;34(3):1071-7. PMID: 24596345.
CADTH 2022	Reimbursement Reviews. Pembrolizumab. January 20, 2022. https://www.cadth.ca/pembrolizumab-3 [dostęp: 11.05.2022 r.]
CDER 2020	Center for Drug Evaluation and Research. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. Guidance for Industry. Clinical/Medical Revision 1. July 2020. https://www.fda.gov/media/83507/download [dostęp: 11.05.2022 r.]
ChPL Carboplatin Pfizer	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin Pfizer. https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/639/characteristic [dostęp: 01.02.2022 r.]
ChPL Endoxan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan. https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2215/characteristic [dostęp: 31.01.2022 r.]
ChPL Epirubicin - Ebewe	Charakterystyka Produktu Leczniczego Epirubicin-Ebewe. https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/13025/characteristic [dostęp: 01.02.2022 r.]
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 23.05.2022 r.]

ChPL Myocet liposomal	Charakterystyka Produktu Leczniczego Myocet liposomal. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myocet-liposomal-previously-myocet-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 31.01.2022 r.]
ChPL Paclitaxel-Ebewe	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe. https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/17364/characteristic [dostęp: 01.02.2022 r.]
ChPL Xeloda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeloda®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 28.01.2022 r.]
Cortazar 2014	Cortazar, P., et al., Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. <i>Lancet</i> 2014; 384(9938):164-72.
Costa 2017	Costa RLB, Gradishar WJ. Triple-Negative Breast Cancer: Current Practice and Future Directions. <i>J Oncol Pract.</i> 2017 May;13(5):301-303. doi: 10.1200/JOP.2017.023333. PMID: 28489982.
Couch 2015	Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, Olson JE, Godwin AK, Pankratz VS, Olswold C, Slettedahl S, Hallberg E, Guidugli L, Davila JI, Beckmann MW, Janni W, Rack B, Ekici AB, Slamon DJ, Konstantopoulou I, Fostira F, Vratimos A, Fountzilas G, Pelttari LM, Tapper WJ, Durcan L, Cross SS, Pilarski R, Shapiro CL, Klemp J, Yao S, Garber J, Cox A, Brauch H, Ambrosone C, Nevanlinna H, Yannoukakos D, Slager SL, Vachon CM, Eccles DM, Fasching PA. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2015 Feb 1;33(4):304-11. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1414. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25452441; PMCID: PMC4302212.
Curigliano 2011	Curigliano G, Goldhirsch A. The triple-negative subtype: new ideas for the poorest prognosis breast cancer. <i>J Natl Cancer Inst Monogr.</i> 2011;2011(43):108-10. doi: 10.1093/jncimonographs/lgr038. PMID: 22043054.
Dawood 2010	Dawood S. Triple-negative breast cancer: epidemiology and management options. <i>Drugs.</i> 2010 Dec 3;70(17):2247-58. doi: 10.2165/11538150-000000000-00000. PMID: 21080741.
DeKoven 2012	DeKoven, M., et al., Treatment pattern by hormone receptors and HER2 status in patients with metastatic breast cancer in the UK, Germany, France, Spain and Italy (EU-5): results from a physician survey. <i>J Comp Eff Res</i> , 2012. 1(5): p. 453-63.
Dent 2007	Dent, R., et al., Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. <i>Clin Cancer Res</i> , 2007. 13(15 Pt 1): p. 4429-34.
Diana 2020	Diana, A., et al., Early Triple Negative Breast Cancer: Conventional Treatment and Emerging Therapeutic Landscapes. <i>Cancers</i> , 2020. 12(4): p. 819.
Didkowska 2021	Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P, Caetano dos Santos F., Michatek I. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2021. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2019.pdf [dostęp: 11.05.2022 r.]
Dogan 2012	Dogan, B.E. and L.W. Turnbull, <i>Imaging of triple-negative breast cancer.</i> <i>Ann Oncol</i> , 2012. 23 Suppl 6: p. vi23-9.

- EMA 2014** European Medicines Agency. The role of the pathological Complete Response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies. 20 March 2014. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-role-pathological-complete-response-endpoint-neoadjuvant-breast-cancer-studies_en.pdf [dostęp: 11.05.2022 r.]
- EMA 2019** European Medicines Agency. *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products* 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf [dostęp: 11.05.2022 r.]
- EMA 2022** European Medicines Agency. Keytruda. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda> [dostęp: 23.05.2022 r.]
- ESMO 2019** Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1194-1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
- ESMO przewodnik** ESMO Seria poradników dla pacjentów w oparciu o wytyczne ESMO dotyczące praktyki klinicznej. Rak Piersi: Przewodnik dla Pacjentów. <https://www.esmo.org/content/download/237348/3986262/1/PL-Rak-Piersi-Przewodnik-dla-Pacjent%C3%B3w.pdf> [dostęp: 10.05.2022 r.]
- EUROCARE-5** EUROCARE. Survival of Cancer patients in Europe. <http://www.eurocare.it/> [dostęp: 11.05.2022 r.]
- FDA 2018** Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry 2018. <https://www.fda.gov/media/71195/download> [dostęp: 11.05.2022r.]
- FDA 2021** U.S. Food & Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for high-risk early stage triple-negative breast cancer. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-high-risk-early-stage-triple-negative-breast-cancer> [dostęp: 11.05.2022 r.]
- FDA Xeloda** Food and Drug Administration. Summary of Product Characteristic Xeloda®, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020896s037lbl.pdf [dostęp: 11.05.2022 r.]
- GCO 2020** Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/> [dostęp: 27.01.2022 r.]
- GCO 2020a** Cancer Today. Cancer Fact Sheets. Breast Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf> [dostęp: 17.02.2022 r.]
- GLOBOCAN 2020** Cancer Today. Cancer Fact Sheets. Poland 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-fact-sheets.pdf> [dostęp: 17.02.2022 r.]
- GVD 2021** KEYTRUDA® (pembrolizumab) for TNBC. KEYTRUDA® Global Value Story. Merck & Co 2021.
- HAS 2022** Haute Autorité de Santé (HAS). *Médicament*. KEYTRUDA (pembrolizumab) (Cancer du sein). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3325988/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-du-sein [dostęp: 10.05.2022 r.]

- Holmstrom 2015** Holmstrom S, H.N., Dam S, Aballea S, Oestreicher N, Evans C, Novak A, Dydo M, Elicitation of health-related quality-of-life concepts associated with triple-negative breast cancer. *Value in Health*, 2015.
- Howard 2021** Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Cancer J.* 2021 Jan-Feb 01;27(1):8-16. doi: 10.1097/PPO.0000000000000500.
- Howlader 2014** Howlader, N., et al., US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*, 2014. 106(5).
- Huang 2020** Huang, M., et al., PCN308 Health utility in patients with previously treated metastatic TNBC. *Value in Health*, 2020. 23: p. S78.
- Huang 2020a** Huang, M., et al., Association of Pathologic Complete Response with Long-Term Survival Outcomes in Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Res*, 2020. 80(24): p. 5427-5434.
- IHME 2019** Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> [dostęp: 25.01.2022 r.]
- Jack 2013** Jack, R.H., et al., Differences in breast cancer hormone receptor status in ethnic groups: a London population. *Eur J Cancer*, 2013. 49(3): p. 696-702.
- Janni 2019** Janni W, Schneeweiss A, Müller V, et al. Update Breast Cancer 2019 Part 2 - Implementation of Novel Diagnostics and Therapeutics in Advanced Breast Cancer Patients in Clinical Practice. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019 Mar;79(3):268-280. DOI: 10.1055/a-0842-6661.
- Jassem 2019** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A, Olszewski W, Senkus-Konefka E, Tchórzewska-Korba H, Wysocki P. Rak piersi. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2018;4(4).
- Kaufman 2020** Kaufman PA, Toi M, Neven P, et al. Health-Related Quality of Life in MONARCH 2: Abemaciclib plus Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer After Endocrine Therapy. *Oncologist.* 2020 Feb;25(2):e243-e251. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0551.
- Kohler 2015** Kohler, B.A., et al., Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107(6): p. djv048.
- Komunikat EMA** European Medicines Agency. EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine, <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine> [dostęp: 28.01.2022 r.].
- Komunikaty URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa. <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0> [dostęp: 28.01.2022 r.].
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. Piersi u kobiet. <http://onkologia.org.pl/rak-piersi-kobiet/> [dostęp: 26.01.2022 r.]
- KRN Raporty** Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, Olasek Paweł. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut

- Badawczy. http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok [dostęp: 24.01.2022 r.]
- Kumar 2015** Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. Arch Gynecol Obstet. 2016 Feb;293(2):247-69. doi: 10.1007/s00404-015-3859-y. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26341644.
- Kurian 2014** Kurian AW, Hare EE, Mills MA, et al. Clinical evaluation of a multiplegene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. J Clin Oncol. 2014; 32(19): 2001-2009, doi: 10.1200/JCO.2013.53.6607, indexed in Pubmed: 24733792.
- Liedtke 2008** Liedtke, C., et al., Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol, 2008. 26(8): p. 1275-81.
- Martei 2017** Martei, Y.M. and A. DeMichele, *Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer: State of the Science and Future Directions*. Current Breast Cancer Reports, 2017. 9(1): p. 1-12.
- Mavaddat 2020** Mavaddat N, Antoniou AC, Mooij TM, et al. Risk-reducing salpingoophorectomy, natural menopause, and breast cancer risk: an international prospective cohort of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res. 2020; 22(1): 8.
- Merck 2021** Merck&Co. FDA Approves KEYTRUDA® (pembrolizumab) for Treatment of Patients With High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer in Combination With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment, Then Continued as Single Agent as Adjuvant Treatment After Surgery. July 2021.
<https://www.merck.com/news/fda-approves-keytruda-pembrolizumab-for-treatment-of-patients-with-high-risk-early-stage-triple-negative-breast-cancer-in-combination-with-chemotherapy-as-neoadjuvant-treatment-then-continued/> [dostęp: 18.02.2022 r.]
- Minicozzi 2013** Minicozzi, P., et al., Relative and disease-free survival for breast cancer in relation to subtype: a population-based study. Journal of cancer research and clinical oncology, 2013. 139(9): p. 1569-77.
- Mittendorf 2020** Mittendorf, E.A., et al., Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet, 2020. 396(10257): p. 1090-100.
- Mocerino 2012** Mocerino CL, Taddeo M, and G. A, Tolerability of bevacizumab in elderly patients with "triple-negative" metastatic breast cancer. Giornale di Gerontologia, 2012. 60(3): p. 149-153.
- Mosher 2013** Mosher CE, Johnson C, Dickler M, Norton L, Massie MJ, DuHamel K. Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. Breast J. 2013;19(3):285-92.
- Mougalian 2015** Mougalian, S.S., et al., Use of neoadjuvant chemotherapy for patients with stage I to III breast cancer in the United States. Cancer, 2015. 121(15): p. 2544-52.
- Nanda 2017** Nanda, R., et al., Pembrolizumab plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer (BC): Results from I-SPY 2. Journal of Clinical Oncology, 2017. 35(15_suppl): p. 506-506.

- NCCN 2022** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer. Version 3.2022. <http://www.nccn.org> [dostęp: 10.05.2022 r.]
- NCCN 2022 BC** National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines version 1.2022 Bladder Cancer. 2022 22 February 11,2022]; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf. [dostęp: 22.02.2022 r.]
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605> [dostęp: 10.05.2022 r.]
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence. Health Technology Appraisal. Pembrolizumab with chemotherapy for neoadjuvant and adjuvant treatment of locally advanced non-metastatic triple-negative breast cancer. Final Scope 2021 r. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10399/documents/final-scope> [dostęp: 10.05.2022 r.]
- NICE 2021a** National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer overview. NICE pathways 2021. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/early-and-locally-advanced-breast-cancer#content=view-index&path=view%3A/pathways/early-and-locally-advanced-breast-cancer/adjuvant-therapy-for-early-and-locally-advanced-breast-cancer.xml> [dostęp: 10.05.2022 r.]
- NICE 2021b** National Institute for Health and Care Excellence. Adjuvant therapy for early and locally advanced breast cancer. NICE pathways 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605> [dostęp: 10.05.2022 r.]
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab in combination with chemotherapy for neoadjuvant treatment of triple negative breast cancer [ID1500] [dostęp: 10.05.2022 r.]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10399>
- NIH 2021** National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> [dostęp: 07.02.2022 r.].
- Nojszewska 2016** Nojszewska E. Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. Instytut Innowacyjna Gospodarka 2016. https://documen.site/download/ocena-strat-ekonomicznych-i-kosztow-leczenia-nowotworow-piersi_pdf
- Nowacka-Zawisza 2013** Nowacka-Zawisza M, Krajewska WM. Potrójnie negatywny rak piersi: molekularna charakterystyka i potencjalne strategie terapeutyczne [Triple-negative breast cancer: molecular characteristics and potential therapeutic approaches]. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2013 Nov 26;67:1090-7. Polish. doi: 10.5604/17322693.1077713. PMID: 24379250.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia->

- 20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r [dostęp: 09.05.2022 r.].
- Okuyama 2018** Okuyama, H., et al., QOL Evaluation of Nab-Paclitaxel and Docetaxel for Early Breast Cancer. *European journal of breast health*, 2018. 14(4): p. 194-198.
- PTOK 2020** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038 [dostęp: 10.05.2022 r.]
- Puig-Vives 2013** Puig-Vives, M., et al., Distribution and prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a Spanish population-based study. *Gynecologic Oncology*, 2013. 130(3): p. 609-614.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
<http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> [dostęp: 11.05.2022 r.].
- Rugo 2018** Rugo H.S., et al., Patient-reported outcomes (PRO) in patients (pts) with advanced breast cancer and a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) receiving talazoparib (TALA) vs physician's choice chemotherapy treatment (PCT): A focus on the EMBRACA triple negative (TNBC) subpopulation. *Annals of Oncology*, 2018. 29(8).
- Ryś-Bednarska 2012** Ryś-Bednarska M., Romanowicz H. Potrójnie ujemny rak piersi : diagnostyka i leczenie. *Nowotwory Journal od Oncology* 2012; 62; 6: 450-454.
- Schmid 2017** Schmid, P., et al., Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) as neoadjuvant treatment for triple negative breast cancer (TNBC): Preliminary results from KEYNOTE-173. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35(15_suppl): p. 556-556.
- Schmid 2020** Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549. PMID: 32101663.
- Schmid 2022** Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Untch M, Fasching PA, Cardoso F, Andersen J, Patt D, Danso M, Ferreira M, Mouret-Reynier MA, Im SA, Ahn JH, Gion M, Baron-Hay S, Boileau JF, Ding Y, Tryfonidis K, Aktan G, Karantza V, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10;386(6):556-567. doi: 10.1056/NEJMoa2112651. PMID: 35139274.
- SEOM 2018** Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, Pernas S, Prat A, Servitja S, Ciruelos E. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan;21(1):18-30. doi: 10.1007/s12094-018-1973-6. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30443868; PMCID: PMC6339657 [dostęp: 10.05.2022 r.]

- Siminiak 2020** Siminiak N., Iżycki D., Czepczyński R. Potrójnie negatywny rak piersi - perspektywy rozwoju, diagnostyki i terapii. *Postępy biologii komórki* 2020; 47; 1: 13-22.
- Skinner 2018** Skinner, K., et al., Real-world effectiveness outcomes by race in patients with metastatic triple negative breast cancer, in San Antonio Breast Cancer Symposium 2018.
- Smaga 2014** Smaga A., Mikułowska M., Komorowska A., Falkiewicz B., Grylewicz J. Rak piersi w Polsce - leczenie to inwestycja. *Sequence* 2014. <https://www.pexps.pl/files/upload/files/Rak-piersi-w-Polsce.pdf>
- Song 2020** Song Y, Barry WT, Seah DS., et al. Patterns of recurrence and metastasis in BRCA1/BRCA2- associated breast cancers. *Cancer*. 2020 Jan 15; 126(2): 271-280. DOI: 10.1002/cncr.32540
- Stec 2019** Stec R., Deptała A., Smoter M. *ONKOLOGIA Podręcznik dla studentów medycyny. Pomoc dydaktyczna dla lekarzy specjalizujących się w onkologii.* AsteriaMed 2019
- Sternberg 2021** A. Sternberg. FDA Approves Neoadjuvant Pembrolizumab Combination for Early TNBC Indication. *Cancer Network* 2021. <https://www.cancernetwork.com/view/fda-approves-neoadjuvant-pembrolizumab-combination-for-early-tnbc-indication>
- Su 2011** Su, Y., et al., Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study. *BMC Cancer*, 2011. 11: p. 292.
- Swiger 2014** Swiger K, S.J., Guglielmino J, Emotional/psychological characteristics of women with triple-negative breast cancer: Do socioeconomic, demographic, and provider variables impact emotional change from diagnosis to post-treatment? Poster presented at the 37th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9-13, 2014; San Antonio, TX, 2015.
- Swisher 2015** Swisher, A.K., et al., Exercise and dietary advice intervention for survivors of triple-negative breast cancer: effects on body fat, physical function, quality of life, and adipokine profile. *Support Care Cancer*, 2015. 23(10): p. 2995-3003.
- Szczeklik 2020** Interna Szczeklika 2020. A. Szczeklik, P. Gajewski. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2020.
- Tamao 2015** Tomao, F., et al., Triple-negative breast cancer: new perspectives for targeted therapies. *Onco Targets Ther*, 2015. 8: p. 177-93.
- TNBC Foundation** TNBC Foundation. State-of-the-Art Treatment for Triple Negative Breast Cancer: Talking with the Experts. <https://tnbc-prd.s3.amazonaws.com/8b74dd9e-b689-4bc6-afd9-e0942752f89a/State-of-the-Art-Treatment-for-TNBC.pdf> [dostęp: 09.02.2022 r.].
- Turner 2013** Turner, N.C. and J.S. Reis-Filho, Tackling the diversity of triple-negative breast cancer. 2013, AACR.
- Ustawa refundacyjna** Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 13 stycznia 2022 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz. U.* 2022 poz. 463 <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf> [dostęp: 4.03.2022 r.]

- Vadaparampil 2017** Vadaparampil, S.T., et al., Health-related Quality of Life in Black Breast Cancer Survivors with and without Triple Negative Breast Cancer (TNBC). *Breast cancer research and treatment*, 2017. 163(2): p. 331-342.
- von Minckwitz 2012** von Minckwitz, G., et al., *Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes*. *J Clin Oncol*, 2012. 30(15): p. 1796-804.
- Więckowska 2015** Więckowska B. *Proces leczenia w Polsce - analizy i modele Tom I: Onkologia*. Warszawa 2015 r.
<http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/05/onkologiapl20150210.pdf>
- Willis 2015** Willis K, Lewis S, Ng F, Wilson L. The experience of living with metastatic breast cancer-a review of the literature. *Health Care Women Int*. 2015;36(5):514-42.
- Yin 2020** Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res*. 2020 Jun 9;22(1):61. doi: 10.1186/s13058-020-01296-5. PMID: 32517735; PMCID: PMC7285581.
- Zhou 2021** Zhou Y, Tian Q, Wang BY, Yang J, Zhao SD, Yang J. The prognostic significance of TILs as a biomarker in triple-negative breast cancer: what is the role of TILs in TME of TNBC? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Apr;25(7):2885-2897. doi: 10.26355/eurrev_202104_25542. PMID: 33877653.
- ZUS 2022** Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal statystyczny. Dostęp online pod adresem: <https://psz.zus.pl/> [dostęp: 14.02.2022 r.]