Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2022

Autorzy

[redacted]

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

Zamawiający

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

Konflikt interesów

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **5**

Streszczenie **7**

1 Cel analizy **11**

2 Nowotwór złośliwy piersi **13**

2.1 Definicja problemu zdrowotnego 13

2.2 Klasyfikacja 13

2.3 Rozpoznanie i diagnostyka 22

2.4 Etiologia i patogeneza 24

2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 26

2.6 Leczenie i profilaktyka 29

2.7 Inhibitory CDK 4 i 6 37

3 Wytyczne praktyki klinicznej **40**

4 Dostępne opcje terapeutyczne refundowane w Polsce **52**

5 Epidemiologia raka piersi **54**

5.1 Zachorowalność i chorobowość 54

5.2 Śmiertelność 58

5.3 Obciążenie społeczno-ekonomiczne 63

6 Jakość życia chorych na raka piersi **66**

7 Populacja docelowa **68**

7.1 Wybór populacji docelowej 68

8 Interwencja – Verzenios (abemacyklib) **69**

8.1 Charakterystyka interwencji 69

8.2 Mechanizm działania 69

8.3 Zarejestrowane wskazania 70

8.4 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu 70

8.4.1 Verzenios stosowany w skojarzeniu z terapią hormonalną 70

8.4.2 Modyfikacja dawki 70

8.4.3 Inhibitory CYP3A4 74

8.4.4 Szczególne grupy pacjentów 74

8.5 Przeciwwskazania 75

8.6 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania 75

8.7 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji 76

8.7.1 Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę abemacyklibu 76

8.7.2 Wpływ abemacyklibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych 77

8.8 Wpływ na płodność, ciążę i laktację 78

8.9 Działania niepożądane 78

8.9.1 Zestawienie działań niepożądanych 78

8.9.2 Opis wybranych działań niepożądanych 80
8.10 Warunki refundacji dla Verzenios 82
8.11 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny 82
8.12 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT 84
8.13 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach 86
9 Komparatory 87
9.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów 87
9.2 Tamoksyfen 89
9.2.1 Mechanizm działania 89
9.2.2 Zarejestrowane wskazania 89
9.2.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu 90
9.2.4 Przeciwwskazania 90
9.2.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania 90
9.2.6 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji 91
9.2.7 Ciąża i laktacja 92
9.2.8 Działania niepożądane 93
9.3 Anastrozol 95
9.3.1 Mechanizm działania 95
9.3.2 Zarejestrowane wskazania 95
9.3.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu 96
9.3.4 Przeciwwskazania 96
9.3.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania 96
9.3.6 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji 97
9.3.7 Ciąża i laktacja 97
9.3.8 Działania niepożądane 97
9.4 Letrozol 99
9.4.1 Mechanizm działania 99
9.4.2 Zarejestrowane wskazania 100
9.4.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu 100
9.4.4 Przeciwwskazania 101
9.4.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania 101
9.4.6 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji 101
9.4.7 Ciąża i laktacja 102
9.4.8 Działania niepożądane 102
10 Oceniane punkty końcowe 106
11 Aneks 1. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji 108
12 Schemat PICOS 110
Spis rysunków 112
Spis tabel 113

Bibliografia **115**

Wykaz skrótów i akronimów

AGO	*Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie*
AJCC	Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (ang. *American Joint Committee on Cancer*)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*)
ANC	bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. *absolute neutrophil counts*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	*American Society of Clinical Oncology*
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*)
BCRP	białko warunkujące oporność lekową w raku piersi (ang. *breast cancer resistance protein*)
BCT	leczenie oszczędzające w raku piersi (ang. *Brest Concerving Therapy*)
CDC	geny warunkujące cykl podziału komórek (ang. *cell division cycle*)
CDK4	kinaza zależna od cyklin 4 (ang. *cyclin-dependent kinase 4*)
CDK6	kinaza zależna od cyklin 6 (ang. *cyclin-dependent kinase 6*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CISH	chromogeniczna hybrydyzacja in situ (ang. *chromogenic in situ hybridization*)
DCIS	rak przewodowy (ang. *ductal carcinoma in situ*)
DFS	czas przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease-free survival*)
ER	receptor estrogenowy (ang. *estrogen receptor*)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (ang. *fluorescent in situ hybridization*)
GnRH	gonadoliberyna (ang. *gonadotropin-releasing hormone*)
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*)
HR	receptor hormonalny (ang. *hormone receptor*)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
IDFS	przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. *Invasive Disease Free Survival*)
IHC	metoda immunohistochemiczna (ang. *immunohistochemistry*)
INAHTA	*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*
ISH	hybrydyzacja *in situ* (ang. *in situ hybridization*)
Ki67	marker komórkowej proliferacji
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCIS	rak zrazikowy *in situ* (ang. *lobular carcinoma in situ*)
LHRH	agonista hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone-releasing hormone*)
MATE	białko ekstruzji wielolekowej i toksyn (ang. *multidrug and extrusion toxin protein*)
MR	rezonans magnetyczny (ang. m*agnetic resonance*)
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network*
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NG	stopień jądrowy (ang. *nuclear grade*)
NSAI	niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*)
NSM	mastektomia z oszczędzeniem skóry i brodawki sutkowej (ang. *nipple-sparing mastectomy*)

OCT2	transporter organicznych kationów typu 2 (ang. *organic cation transporter 2*)
OS	przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*)
PgR	receptor progesteronowy (ang. *progesteron receptor*)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badania (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*)
PLN	nowy złoty polski
pTNM	klasyfikacja służąca do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. *pathologic Tumour-Node-Metastasis*)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RB	białko retinoblastomy (ang. *retinoblastoma protein*)
RTG	rentgenografia
SSM	mastektomia z oszczędzeniem skóry (ang. *skin-sparing mastectomy*)
TILs	limfocyty naciekające nowotwór (ang. *tumor infiltrating lymphocytes*)
TK	tomografia komputerowa
UDH	wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe (ang. *usual ductal hyperplasia*, UDH)
UICC	Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (ang. *The Union for International Cancer Control's*)
USG	badanie ultrasonograficzne
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Przedmiot analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z hormonoterapią w pooperacyjnym (adjuwantowym) leczeniu wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. *hormone receptor*, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu.

Wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowane jest jako:

- ≥ 4 węzły chłonnych pachowych z przerzutami, lub
- 1-3 węzły chłonne pachowe z przerzutami i co najmniej jedno z następujących kryteriów:
    - wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm,
    - stopień złośliwości histologicznej G3.

Niniejszy wniosek zakłada finansowanie produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w dawkach 50 mg, 100 mg oraz 150 mg w ramach programu lekowego „Leczenie abemacyklibem chorych na wczesnego raka piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu", w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej „1210.0, Abemacyklib" i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Istotność stanu klinicznego

Na świecie, nowotwór piersi jest najczęściej występującym nowotworem — według danych GLOBOCAN w 2020 r. zdiagnozowano 2,26 mln nowych przypadków raka piersi, co stanowiło ok. 11,7% wszystkich rozpoznań nowotworów. W odniesieniu do śmiertelności, stanowił on 5. najczęstszą przyczynę zgonów z powodu choroby nowotworowej (685 tys. przypadków) w 2020 r.

W Polsce, według danych Krajowego Rejestru Nowotworów rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet — stanowił 23% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów w 2019 r. Jednocześnie nowotwór złośliwy sutka w populacji kobiet stanowił drugą najczęściej występującą przyczynę zgonów na nowotwory złośliwe (15,1%), zaraz po nowotworze płuc.

Oprócz najpoważniejszej konsekwencji zachorowania na raka piersi, jaką może być przedwczesny zgon, podkreślenia wymaga także ciężkość pozostałych następstw tej choroby. Eksperci wśród głównych następstw raka piersi wskazują oprócz zgonu:

- niezdolność do samodzielnej egzystencji,
- niezdolność do pracy,
- przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba,
- obniżenie jakości życia.

Istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej w aktualnie dostępnym leczeniu wczesnego raka piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu

Wczesnego raka piersi leczy się z intencją wyleczenia, a wybór opcji terapeutycznych różni się w zależności od ryzyka nawrotu, mogąc stanowić kombinację leczenia chirurgicznego, radioterapii, adjuwantowej lub neoadjuwantowej chemioterapii czy hormonoterapii.

Za szczególnie narażoną na ryzyko nawrotu choroby grupę pacjentów uważa się osoby, u których występują następujące czynniki predykcyjne ryzyka nawrotu:

- przerzuty w węzłach chłonnych pachy oraz liczbę węzłów zajętych przerzutami,
- wielkość zmiany nowotworowej
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka,
- stan receptorów ER i PgR oraz HER2,

- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych,
- wskaźnik proliferacji Ki67,
- podtyp biologiczny,
- ekspresja limfocytów naciekających nowotwór.

Aktualnie, powszechnie stosowanym standardem praktyki klinicznej w przypadku wczesnego raka piersi HR+, HER2- obniżającym ryzyko nawrotu choroby jest adjuwantowe stosowanie hormonoterapii. Jednak u niektórych pacjentów, już w ciągu pierwszych 2 lat adjuwantowego leczenia rozwija się pierwotna oporność na hormonoterapię, skutkując nawrotem choroby lokalnej, regionalnej lub w postaci przerzutów odległych.

Z tego powodu, pomimo aktualnie dostępnych metod leczenia, aż u 20-30% pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+, HER2- dochodzi do nawrotu choroby, często z przerzutami odległymi, czyniąc chorobę nieuleczalną i nieuchronnie prowadząc do ich śmierci - 12-14% kobiet z ER+ wczesnym rakiem piersi umiera w ciągu pierwszych 10 lat.

Dlatego też kluczowa jest optymalizacja strategii adjuwantowego leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, aby zapobiec wczesnemu nawrotowi choroby i rozwojowi przerzutów w tej szczególnie narażonej grupie pacjentów.

Cele terapeutyczne leczenia wczesnego raka piersi

Zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez AOTMiT przy okazji raportu dotyczącego zbliżonego problemu zdrowotnego (wczesnego raka piersi HR+, HER2+, RDTL Nerlynx) *„u pacjentek po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy, **głównym celem dalszego leczenia jest uniknięcie wystąpienia przerzutów odległych**. Przejście choroby w stadium rozsiewu prowadzi nieuchronnie do stałego pogarszania sprawności przerzutów odległych, znaczącego obniżenia jakości życia, a ostatecznie do przedwczesnego zgonu chorego."* [Nerlynx 2020].

Kolejny ekspert również wskazał, że *„u chorych po radykalnym leczeniu miejscowym, **leczenie uzupełniające (adjuwantowe) ma na celu przede wszystkim zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w postaci przerzutów**. Uogólnienie nowotworu nieuchronnie prowadzi do zgonu, dlatego też ta forma terapii ma kluczowe znaczenie dla przyszłości leczonych pacjentek"* [Nerlynx 2020]

Abemacyklib w leczeniu raka piersi HR+, HER2-

Abemacyklib jest doustnym lekiem przeciwnowotorowym, silnym i wybiórczym inhibitorem kinaz białkowych typu 4. oraz 6., zależnych od cyklin (inhibitor CDK 4 i 6).

Hamując kinazy CDK 4 i 6, abemacyklib zatrzymuje cykl komórkowy, uniemożliwiając podział komórki, co prowadzi do starzenia się komórki, apoptozy i zahamowania rozrostu guza. W badaniach klinicznych wykazano, że przekłada się to na istotne klinicznie korzyści dla pacjenta, w postaci zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby oraz przerzutów odległych.

Abemacyklib zarejestrowany jest także i refundowany w Polsce do stosowania w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami[1].

Na szczególną istotność uzyskanych dla abemacyklibu wyników wskazał Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej prof. Maciej Krzakowski:

*„Pozytywna decyzja w sprawie stosowania abemacyklibu i tamoksyfenu lub inhibitora aromatazy podczas uzupełniającego leczenia pooperacyjnego chorych na hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi **ma bardzo istotne znaczenie, ponieważ dotyczy chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby**. Decyzja jest oparta na wynikach prawidłowo zaplanowanego i przeprowadzonego badania III fazy, które **wykazało zmniejszenie ryzyka nawrotu przy jednoczesnej zadowalającej***

[1] w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną.

tolerancji leczenia. *Mediana czasu przeżycia wolnego od inwazyjnej choroby u chorych otrzymujących abamacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią* ***została znamiennie poprawiona -*** *zmniejszenie ryzyka nawrotu wyniosło około 30%, a korzyści utrzymują się podczas dłuższej obserwacji. Abemacyklib jest pierwszym inhibitorem CDK4/6, który okazał się skuteczny w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym u chorych na hormonozależnego raka piersi."*[2]

Wytyczne ASCO 2021 rekomendują stosowanie abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią pacjentom z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, wysokim ryzykiem nawrotu.

Wyniki analizy problemu decyzyjnego

W wyniku przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, ustalono:

- proponowane warunki refundacji:
  - objęcie refundacją leku Verzenios w dawkach 50 mg, 100 mg oraz 150 mg,
  - [redacted]
  - aktualnie istniejąca grupa limitowa „1210.0, Abemacyklib", wysokość limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto,
  - poziom refundacji 100%, kategoria odpłatności dla pacjentów: bezpłatnie.
- komparatory:
  - uwzględniając wnioskowany Program Lekowy, wytyczne praktyki klinicznej oraz dostępne refundowane opcje, komparatorami w analizie powinny być anastrozol, letrozol oraz tamoksyfen.
- punkty końcowe:
  - w ramach analizy skuteczności należy uwzględnić: przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS), przeżycie całkowite (OS) oraz jakość życia,
  - w ramach analizy bezpieczeństwa należy uwzględnić zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, zgon z dowolnej przyczyny, przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego,
  - należy poszukiwać badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami.
- analiza ekonomiczna:
  - zgodnie z wymogami formalnymi należy przeprowadzić ją z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ+pacjent),
  - dobór techniki analitycznej dla przeprowadzenia analizy należy wybrać zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej,
- analiza wpływu na budżet
  - należy oszacować wpływ na budżet płatnika publicznego refundacji preparatu abemacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią w leczeniu HR+, HER2- wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu,

[2] Nowa opcja terapeutyczna dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi :: MedExpress.pl

- analizę kosztów terapii abemacyklibem należy przeprowadzić na tle kosztów wybranych komparatorów stosowanych w hormonoterapii.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z hormonoterapią w pooperacyjnym (adjuwantowym) leczeniu wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. *hormone receptor*, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu.

Wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowane jest jako:

- ≥ 4 węzły chłonnych pachowych z przerzutami, lub
- 1-3 węzły chłonne pachowe z przerzutami i co najmniej jedno z następujących kryteriów:
    - wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm,
    - stopień złośliwości histologicznej G3.

Niniejszy wniosek zakłada finansowanie produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w dawkach 50 mg, 100 mg oraz 150 mg w ramach programu lekowego „Leczenie abemacyklibem chorych na wczesnego raka piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu", w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej „1210.0, Abemacyklib" i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

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

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

W niniejszej analizie uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego (rozdz. 2),
- przegląd aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w ww. wytycznych klinicznych (rozdz. 3),
- wybór populacji docelowej (rozdz. 7),
- opis analizowanej interwencji (rozdz. 8.),
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych (rozdz. 9.),

- opis efektów zdrowotnych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego (rozdz. 10),
- przegląd rekomendacji agencji HTA (ang. *Health Technology Assessment*), w tym zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*) (rozdz. 8.13),
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS wraz z opisem strategii opracowania dokumentacji HTA dla analizowanego leku (rozdz. 12.).

2 Nowotwór złośliwy piersi

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak piersi (ICD-10: C50) [WHO ONLINE] (rak sutka, łac. *carcinoma mammae*, ang. *breast cancer*) jest nowotworem złośliwym, który wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego [Krzakowski 2020]. Nowotwór ten występuje przede wszystkim u kobiet po menopauzie, zdarza się również u mężczyzn (około 1% całkowitej liczby przypadków raka piersi) [ESMO Rak Piersi 2019], u których najczęściej występuje w stadiach bardziej zaawansowanych, z częstszym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych i tym samym z gorszym rokowaniem niż u kobiet [Kornafel 2011].

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

Tab. 1. Klasyfikacja ICD-10.

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

Źródło: opracowanie na podstawie [WHO ONLINE]

Niniejszy wniosek obejmuje leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) HR+ i HER2-, wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. Wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowane jest jako:

- ≥ 4 węzłów chłonnych pachowych z przerzutami, lub
- 1-3 węzły chłonne pachowe z przerzutami i co najmniej jedno z następujących kryteriów:
    - wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm,
    - stopień złośliwości histologicznej G3.

2.2 Klasyfikacja

Klasyfikacja raka piersi wg WHO 2019

Zgodnie z uproszczoną klasyfikacją raka piersi wg WHO z 2019 r. zmiany obejmujące struktury gruczołowe (nabłonkowe) piersi dzielą się na:

- łagodne nabłonkowe proliferacje i prekursory:

    - zwykła hiperplazja przewodowa,
    - zmiany walcowatokomórkowe, włącznie z płaską atypią nabłonkową,
    - atypowa hiperplazja przewodowa,
- gruczolistość i łagodne zmiany stwardniające:
    - gruczolistość stwardniająca,
    - gruczolak apokrynowy,
    - gruczolistość mikrogruczołowa,
    - blizna promienista/złożona zmiana stwardniająca,
- gruczolaki:
    - gruczolak cewkowy NOS,
    - gruczolak mleczny,
    - gruczolak przewodowy NOS,
- guzy nabłonkowo-mięśniowonabłonkowe:
    - gruczolak wielopostaciowy,
    - *Adenomyoepithelioma* NOS,
    - *Adenomyoepithelioma* z rakiem,
    - rak nabłonkowo-mięśniowonabłonkowy,
- nowotwory brodawkowate:
    - brodawczak wewnątrzprzewodowy,
    - rak przewodowy *in situ*, brodawkowy,
    - otorebkowany rak brodawkowy,
    - otorebkowany rak brodawkowy z naciekaniem,
    - lity rak brodawkowy *in situ*,
    - lity rak brodawkowy z naciekaniem,
    - wewnątrzprzewodowy rak gruczołowy brodawkowy z naciekaniem,
- nienaciekająca neoplazja zrazikowa:
    - atypowa hiperplazja zrazikowa,
    - rak zrazikowy *in situ* NOS:
        - klasyczny rak zrazikowy in situ: Typ A lub Typ B,
        - *Florid lobular carcinoma in situ*,
        - rak zrazikowy *in situ*, pleomorficzny.
- rak przewodowy in situ (ang. *ductal carcinoma in situ*, DCIS):
    - rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS:
        - DCIS z niskim stopniem jądrowym,

        - DCIS ze średnim stopniem jądrowym,
        - DCIS z wysokim stopniem jądrowym,
- naciekający rak piersi:
    - rak naciekający przewodu NOS (*invasive duct carcinoma* NOS),
    - rak onkocytarny,
    - rak bogatotłuszczowy,
    - rak bogato glikogenowy,
    - rak łojowy,
    - rak zrazikowy NOS,
    - rak cewkowy,
    - rak sitowaty NOS,
    - gruczolakorak śluzowy,
    - torbielakogruczolakorak śluzowy NOS,
    - rak mikrobrodawkowy naciekający piersi,
    - gruczolakorak apokrynowy,
    - rak metaplastyczny NOS,
- nowotwory rzadkie i typu gruczołu ślinowego:
    - *Acinar cell carcinoma,*
    - *Adenoid cystic carcinoma,*
    - klasyczny *adenoid cystic carcinoma,*
    - lito-bazaloidny *adenoid cystic carcinoma,*
    - *Adenoid cystic carcinoma* z transformacją *high-grade,*
    - rak wydzielniczy,
    - rak mukoepidermalny,
    - gruczolakorak polimorficzny (złośliwy *tumor mixtus*),
    - rak wysokokomórkowy z odwróconą polaryzacją,
- nowotwory neuroendokrynne:
    - nowotwór neuroendokrynny NOS,
    - nowotwór neuroendokrynny, stopień 1 oraz stopień 2,
    - rak neuroendokrynny NOS,
    - rak neuroendokrynny, drobnokomórkowy,
    - rak neuroendokrynny, wielkokomórkowy.
- nowotwory włóknistonabłonkowe i błędniaki (*hamartoma*) piersi:
    - błędniak (*hamartoma*),

    - gruczolakowłókniak NOS,
    - guz liściasty NOS,
    - *Periductal stromal tumor,*
    - guz liściasty łagodny,
    - guz liściasty graniczny,
    - guz liściasty złośliwy.
- nowotwory brodawki piersiowej:
    - *Syringoma* NOS,
    - gruczolak brodawki piersiowej,
    - choroba Pageta,
- nowotwory mezenchymalne piersi:
    - nowotwory naczyniowe,
    - nowotwory fibroblastyczne i miofibroblastyczne,
    - nowotwory osłonek nerwów obwodowych,
    - nowotwory mięśni gładkich,
    - nowotwory komórek tłuszczowych,
    - inne nowotwory mezenchymalne i stany nowotworowopodobne,
- nowotwory hematolimfoidalne piersi:
    - MALT *lymphoma*,
    - *Folicular lymphoma* NOS,
    - *Diffuse large B-cel lymphoma* NOS,
    - *Burkitt lymphoma NOS/Acute leukemia, Burkitt type,*
    - *Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma,*
- nowotwory piersi u mężczyzn:
    - *Gynecomastia,*
    - *Florid gynecomastia,*
    - *Fibrous gynecomastia,*
    - rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS,
    - rak przewodowy *in situ,*
    - rak zrazikowy *in situ,*
    - Choroba Pageta brodawki piersiowej,
    - naciekający rak przewodowy NOS [PTOK 2020].

Nienaciekające neoplazje piersi obejmują przewodowe i zrazikowe raki *in situ*. DCIS nie są jednolitym schorzeniem, dlatego rozpoznanie powinno uwzględniać stopień zróżnicowania

(niski, pośredni, wysoki) lub stopień jądrowy (ang. *nuclear grade*, NG) NG1, NG2, NG3, podtyp histologiczny, wielkość zmiany, szerokość marginesów chirurgicznych oraz obecność martwicy w utkaniu [PTOK 2020].

Do neoplazji zrazikowej zaliczane są: neoplazja zrazikowa zwykła i atypowa hiperplazja zrazikowa oraz rak zrazikowy in situ (ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS). Wg klasyfikacji WHO z 2019 r. wyróżnia się trzy podtypy LCIS:

- klasyczny,
- *florid*,
- pleomorficzny ze znaczną atypią charakterystyczną dla DCIS, jednak bez ekspresji e-kadheryny, typowej dla rozrostów przewodowych) [PTOK 2020].

LCIS obejmuje końcowe odcinki układu przewodowo-zrazikowego, ten typ zmian nie jest zaliczany do nowotworu ani do stanu przedrakowego, ale jego występowanie związane jest z podwyższonym ryzykiem zachorowania na naciekającego raka piersi. W przypadku LCIS nie określa się kategorii T [PTOK 2020].

Wśród raków naciekających najczęściej spotykaną postacią, około 70-80% raków naciekających, jest rak naciekający przewodu NOS (dawniej rak bez specjalnego typu), na drugim miejscu, około 10% raków naciekających, stanowi rak zrazikowy [PTOK 2020].

Klasyfikacja stopnia histologicznej złośliwości według *Nottingham Histologic Grade*

Z uwagi na różnice w biologicznych cechach raków piersi należących do tego samego typu histologicznego podaje się również klasyfikację stopnia ich histologicznej złośliwości (ang. *grade*, G), z wyłączeniem raka mikroinwazyjnego, według klasyfikacji *Nottingham Histologic Grade*, stworzonej przez Blooma-Richardsona-Scarffa, zmodyfikowanej przez Elstona i Ellisa, klasyfikacja ta jest zalecana przez WHO oraz Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (ang. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC). Skala ta uwzględnia następujące mikroskopowe cechy nowotworu:

- tworzenie cewek i gruczołów (> 75%, wynik: 1; 10-75%, wynik: 2; < 10%, wynik: 3),
- pleomorfizm jądrowy (stopień atypii jąder) (małe, regularne, jednorodne, wynik: 1; umiarkowanie powiększone i niejednorodne, wynik: 2; wyraźnie pleomorficzne, wynik: 3),
- liczba figur podziału komórek raka (zależy od wielkości pola widzenia mikroskopu, od 1 do 3) [PTOK 2020].

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

- stopień 1 (G1): 3-5 punktów,
- stopień 2 (G2): 6-7 punktów,
- stopień 3 (G3): 8-9 punktów [PTOK 2020].

Klasyfikacja pTNM raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC

Stopień zaawansowania nowotworu oceniany jest przez patologa (w badaniu mikroskopowym) z wykorzystaniem klasyfikacji pTNM (ang. *pathologic Tumour-Node-Metastasis*). W Tab. 2. przedstawiono klasyfikację pTNM raka piersi według VIII edycji

klasyfikacji AJCC i Międzynarodowej Unii do Walki z Rakiem (ang. *The Union for International Cancer Control's,* UICC) z 2017 r., zaś w Tab. 3. stopień zaawansowania raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC [PTOK 2020].

Tab. 2. Klasyfikacja pTNM raka piersi wg VIII edycji klasyfikacji AJCC i UICC z 2017 r.

Cecha	Stopień		Objawy
pT	TX		Nie można ocenić guza
	T0		Guz nieobecny
	Tis		Rak *in situ*
		Tis (DCIS)	Rak przewodowy *in situ*
		Tis (Paget)	Rak Pageta (bez raka naciekającego ani *in situ* w piersi)
	T1	T1	Rak naciekający ≤20 mm
		T1mi	Rak naciekający ≤1 mm
		T1a	Rak naciekający >1 mm i ≤5 mm
		T1b	Rak naciekający >5 mm i ≤10 mm
		T1c	Rak naciekający >10 mm i ≤20 mm
	T2		Rak naciekający >20 mm i ≤50 mm
	T3		Rak naciekający >50 mm
	T4	T4	Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nienaciekanie wyłącznie skóry właściwej)
		T4a	Naciekanie ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych)
		T4b	Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego
		T4c	T4a + T4b
		T4d	Rak zapalny
pN		NX	Nie można ocenić węzłów
	N0	N0	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
		N0(i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC
		N0(i+)	Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) ≤0,2 mm lub ≤200 komórek
		N0 (mol-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej)
		N0 (mol+)	Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC
	N1	N1	Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych
		N1mi	Mikroprzerzuty > 0,2 mm lub > 200 komórek w 1-3 węzłach chłonnych
		N1a	Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym > 2 mm)
		N1b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB)
		N1c	N1a + N1b
	N2	N2	Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłach chłonnych

Cecha	Stopień		Objawy
		N2a	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej w jednym >2 mm)
		N2b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
	N3	N3	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub w węźle nadobojczykowym lub > 3 pachowe i piersiowe wewnętrzne
		N3a	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub w węźle podobojczykowym (III piętro dołu pachowego)
		N3b	Pachowe > 3 i piersiowe wewnętrzne
		N3c	Przerzut w węźle nadobojczykowym
pM	M0		Bez przerzutów
	M0(i+)		Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych ≤ 0,2 mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów
	M1		Przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

DCIS — rak przewodowy (ang. *ductal carcinoma in situ*); HE — hematoksylina; IHC — badanie immunohistochemiczne; M — przerzuty (ang. *metastases*); N — węzły chłonne (ang. *nudes*); pTNM — klasyfikacja służąca do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu; SLNB — biopsja węzła wartowniczego (ang. *Sentinel Lymph Node Biopsy*); T — guz (ang. *tumor*);

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2020]

Tab. 3. Stopień zaawansowania raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC.

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

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

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2020]

Klasyfikacja w oparciu o ocenę ekspresji genów

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

- stan receptorów steroidowych — estrogenowych (ang. *estrogen receptor*, ER) i progesteronowych (ang. *progesteron receptor*, PgR),
- ekspresja HER2,
- wskaźnika proliferacji Ki-67 [PTOK 2020].

W. Tab. 4. przedstawiono definicje podtypów naciekającego raka piersi na podstawie oceny z badania immunohistochemicznego surogatów.

Tab. 4. Definicje podtypów naciekającego raka piersi na podstawie oceny surogatów z badania immunohistochemicznego.

Podtyp raka piersi			Definicja kliniczno-patologiczna
Luminalny	luminalny A		ER+ PgR+ HER2- Ki-67 <mediany dla ośrodka
	luminalny B	HER2-	ER+ PgR każdy HER2- Ki-67 ≥ mediany dla ośrodka
			ER+ PgR < 20% HER2- Ki-67 każdy
		HER2+	ER+ PgR każdy HER2+ Ki-67 każdy
Nieluminalny	HER2+		ER- PgR- HER2+ Ki-67 każdy
	Rak trójujemny		ER- PgR- HER2- Ki-67 każdy

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

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2020]

2.3 Rozpoznanie i diagnostyka

Podejrzeniem nowotworu jest stwierdzenie, na podstawie badania palpacyjnego, guzka w piersi lub zmiany skórnej lub nieprawidłowej zmiany w mammografii w ramach badań przesiewowych. Diagnozę potwierdza się na podstawie wyników badania materiału histologicznego pobranego metodą biopsji gruboigłowej w tym próżniowej. W celu sprawdzenia podejrzanych regionalnych węzłów chłonnych stosuje się biopsję aspiracyjną cienkoigłową i ocenę cytologiczną [Krzakowski 2020]. Przed każdą procedurą diagnostyczną zalecane jest przeprowadzenie badania podmiotowego i przedmiotowego, uwzględniającego wywiad rodzinny i określenie stanu przedmenopauzalnego. Badania te uzupełniane są badaniami laboratoryjnymi (morfologia krwi, wskaźniki czynności nerek i wątroby, aktywność fosfatazy zasadowej, stężenie wapnia) oraz badaniami obrazowymi i rentgenografią (RTG) klatki piersiowej. Dodatkowo w stadium III przeprowadzane jest badanie scyntygraficzne kości oraz badanie ultrasonograficzne (USG) lub tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy mniejszej [Jassem 2013].

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

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

- mammografię — podstawowe badanie mające na celu rozpoznanie raka piersi (występowanie mikrozwapnień lub nieostro ograniczonego zagęszczenia tkanek miękkich na obrazie mammograficznym);
- USG — badanie uzupełniające mammografię, umożliwiające rozpoznanie torbieli i włókniakogruczolaków, szczególnie przydatne do badania piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej (dotyczy młodych kobiet), u których ocena mammograficzna jest trudna;
- rezonans magnetyczny (ang. m*agnetic resonance,* MR) — badanie o największej czułości, pozwalające na dokładne zobrazowanie morfologii piersi i wykrycie małych guzków; przydatne w ocenie rozległości naciekania nowotworu (przede wszystkim w przypadku rozbieżności wyników mammografii i USG);
- badania patomorfologiczne — służą do klasyfikacji histologicznej raka piersi;
- badania molekularne — pozwalają wyróżnić główne podtypy raka piersi (por. Tab. 4.);
- badania laboratoryjne — rola markerów surowiczych w rozpoznawaniu nowotworu piersi nie jest określona i nie zaleca się ich oznaczania w rutynowej praktyce [Jassem 2013, Krzakowski 2020].

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

Niezbędnym elementem badania patomorfologicznego jest ocena ekspresji receptorów ER i PgR, stanu HER2 oraz wskaźnika proliferacji Ki-67. Ocenę ekspresji ER (przy użyciu metod immunohistochemicznych) zaleca się oceniać w każdym naciekającym raku piersi i DCIS, dodatkowo, w przypadku raka naciekającego także ekspresję PgR, stan HER2 i Ki67. Ocenę ekspresji ER i PgR przeprowadza się w materiale tkankowym, istnieje również możliwość oceny metodą immunopatologiczną w preparatach cytologicznych, jednak jest to badanie o mniejszej wiarygodności stosowane w przypadku braku możliwości pobrania materiału tkankowego. Stan HER2 metodą immunohistochemiczną zaleca się określać w materiale tkankowym (biopsja gruboigłowa, wycinek guza), nie zaś w materiale cytologicznym z uwagi na konieczność zachowania błon komórkowych w materiale. Powszechnie stosowana jest 4-stopniowa skala oceny barwnej (por. Tab. 5.) [PTOK 2020].

Wynik 0 i 1+ określany jest jako ujemny, zaś 3+ jako dodatni. Wynik ekspresji 2+ jest wartością graniczną (niejednoznaczną) i wymaga dokonania oceny liczby kopii genu HER2 metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. *fluorescence in situ hybridization*, FISH) lub chromogenicznej hybrydyzacji in situ (ang. *chromogenic in situ hybridization*, CISH). [PTOK 2020].

Tab. 5. Skala oceny barwienia metodą immunohistochemiczną receptora HER2 i jej ocena.

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

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

Silne całkowite wybarwienie błonowe w ≥ 10% komórek raka naciekającego.

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

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2020]

2.4 Etiologia i patogeneza

Rak piersi powstaje w wyniku nieprawidłowego wzrostu i namnożenia się komórek, tworzących guzek lub guz. Pierwszym stadium choroby jest rak przedinwazyjny (stopień 0), obejmujący przewody lub zraziki piersi, bez rozprzestrzenienia się do zdrowych tkanek (tzw. rak *in situ*). W kolejnych stadiach choroby, rak przenika poza przewody lub zraziki, obejmując zdrową tkankę piersi lub obszar poza piersią, rozprzestrzeniając się do węzłów chłonnych lub dalszych narządów (stopień I-IV) [ESMO Rak Piersi 2019].

Etiologia raka piersi jest w większości przypadków nieznana [PTOK 2020]. Występowanie czynników zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi obserwowane jest w ok. 25% przypadków raka. Do czynników tych należą m.in.:

- płeć (rak piersi występuje 100 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn);
- wiek (ryzyko wzrasta wraz z wiekiem, przy czym najwyższe jest w grupie wiekowej 50-70 lat);
- czynniki genetyczne (występowanie raka piersi w rodzinie lub rak piersi uwarunkowany genetycznie - mutacja genów BRCA1, BRCA2);
- *menarche* we wczesnym wieku,
- menopauza w późnym wieku,
- późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka,
- czynniki hormonalne (endogenne lub egzogenne);
- nadwaga i otyłość w okresie pomenopauzalnym,
- choroby proliferacyjne,
- dieta,
- alkohol w nadmiernych ilościach,
- rak piersi w wywiadzie [PTOK 2020, Krzakowski 2020, Murawa 2010, Jassem 2013].

Najważniejsze czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi, o jednoznacznie udowodnionej roli, wraz z oszacowaną wartością ryzyka względnego przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi wraz z oszacowaną wartością ryzyka względnego.

Ryzyko względne	Czynnik
>4,0	• płeć żeńska • wiek (>65 vs <65 lat, przy czym ryzyko zachorowania wzrasta w kolejnych grupach wiekowych aż do 80. roku życia) • mutacje genów BRCA1 i BRCA2 • co najmniej dwie krewne I-ego stopnia z rakiem piersi rozpoznanym w młodym wieku • rak piersi w wywiadzie • „wysoka gęstość" gruczołu piersiowego • aktywna hiperplazja
2,1-4,0	• jedna krewna I-ego stopnia z rakiem piersi w wywiadzie

Ryzyko względne	Czynnik
	• ekspozycja na promieniowanie jonizujące • wysoka gęstość kości (pomenopauzalna)
1,1-2,0 (czynniki związane ze stanem hormonalnym)	• późna pierwsza donoszona ciąża (>30 lat) • wczesny wiek wystąpienia pierwszej miesiączki (menarche) (<12 lat) • późna menopauza (>55 lat) • brak donoszonej ciąży • brak karmienia piersią w wywiadzie • długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych • długotrwałe stosowanie hormonalnej terapii zastępczej
1,1-2,0 (inne czynniki)	• otyłość (pomenopauzalna) • przebyty rak endometrium, rak jajnika lub jelita grubego w wywiadzie • wysokie spożycie alkoholu • wysoki wzrost • wysoki status społeczny

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

Źródło: opracowanie na podstawie [Kornafel 2011]

2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy kliniczne raka piersi zależą od stadium zaawansowania. Początkowo choroba przebiega bezobjawowo. Jednym z pierwszych, najczęściej występujących objawów nowotworu rozpoznawanych przez pacjenta jest występowanie twardych, niebolesnych guzków w piersi (wyczuwanych palpacyjnie). Do typowych objawów podmiotowych i przedmiotowych raka piersi należą również zmiany wielkości, kształtu lub sprężystości sutka, a także zmiany skórne piersi lub brodawki i jej okolic (wciągnięcie skóry, zaczerwienienie, zgrubienie, owrzodzenie, „skórka pomarańczy"). W obrazie klinicznym raka piersi występuje również wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty), poszerzenie żył skóry sutka oraz powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym [Krzakowski 2020, Jagiełło-Gruszfeld 2017].

Nowotwór ten rozwijając się miejscowo może prowadzić do zniszczenia gruczołu i struktur sąsiednich, owrzodzeń skóry i martwicy. Wystąpienie zakażenia lub masywnego krwawienia może prowadzić do śmierci chorej. W czasie rozwoju nowotworu często dochodzi do powiększenia pachowych węzłów chłonnych znajdujących się po stronie piersi objętej nowotworem, a w dalszej kolejności również węzłów szyjno-nadobojczykowych. W przypadku dłuższego życia chorej z nieleczonym nowotworem piersi pojawiają się przerzuty odległe. Nieleczony rak piersi prowadzi do zgonu [Krzakowski 2020, Jagiełło-Gruszfeld 2017].

Powikłania

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

Rokowanie

W większości przypadków nawrót choroby występuje w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia. W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu odsetki pięcioletnich przeżyć osiągają 95% dla stopnia I, 50% dla stopnia II, 25% dla III stopnia i maleją do <5% dla IV stopnia zaawansowania, uśredniony odsetek pięcioletnich przeżyć dla Polski wynosi 74% [Krzakowski 2020].

Za szczególnie narażoną na ryzyko nawrotu choroby grupę pacjentów uważa się osoby, u których występują następujące czynniki predykcyjne ryzyka nawrotu:

- wielkość guza,
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka,
- przerzuty w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami,
- stan receptorów ER i PgR oraz HER2,

- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych,
- wskaźnik proliferacji Ki67,
- podtyp biologiczny,
- ekspresja limfocytów naciekających nowotwór (ang. *tumor infiltrating lymphocytes*, TILs) [PTOK 2020].

Do głównych czynników predykcyjnych w przypadku raka piersi należy stan receptorów hormonalnych (ER i PgR). Ekspresja receptorów steroidowych oznacza podatność na leczenie hormonalne, mniejszą wrażliwość na chemioterapię i lepsze rokowanie niż w przypadku nowotworów bez ekspresji tych receptorów [PTOK 2020]. Dodatkowo u pacjentek z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów steroidowych czas przeżycia i czas wolny od nawrotu są znacznie dłuższe w porównaniu do pacjentek z ujemnymi receptorami hormonalnymi [Kornafel 2011].

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

Innym negatywnym czynnikiem rokowniczym jest naciekanie przez nowotwór okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych, niezależnie od obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych [PTOK 2020].

Aktualnie, powszechnie stosowanym standardem praktyki klinicznej w przypadku wczesnego raka piersi HR+, HER2- obniżającym ryzyko nawrotu choroby jest adjuwantowe stosowanie hormonoterapii [NCCN 2021, Winer 2021]. Jednak u niektórych pacjentów, już w ciągu pierwszych 2 lat adjuwantowego leczenia rozwija się pierwotna oporność na hormonoterapię, skutkując nawrotem choroby lokalnej, regionalnej lub w postaci przerzutów odległych (por. Rys. 1). [Johnston 2020].

Rys. 1. Ryzyko nawrotu choroby w czasie w podziale na stadium zaawansowania.

Źródło: opracowano na podstawie Cheng 2012

Z tego powodu, pomimo aktualnie dostępnych metod leczenia, aż u 20-30% pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+, HER2- dochodzi do nawrotu choroby, często z przerzutami odległymi, czyniąc chorobę nieuleczalną i nieuchronnie prowadząc do ich śmierci — 12-14% kobiet z ER+ wczesnym rakiem piersi umiera w ciągu pierwszych 10 lat [EBCTCG 2005, EBCTCG 2015].

Dlatego też kluczowa jest optymalizacja strategii adjuwantowego leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, aby zapobiec wczesnemu nawrotowi choroby i rozwojowi przerzutów w tej szczególnie narażonej grupie pacjentów.

2.6 Leczenie i profilaktyka

Kompleksowa opieka nad chorymi z nowotworem piersi powinna być prowadzona w ramach wielospecjalistycznych zespołów tzw. *breast units*, które mają pod opieką conajmniej 150 nowych pacjentek rocznie. Zanim takie jednostki powstaną leczenie raka piersi powinno odbywać się w miejscach mających do dyspozycji specjalistów z zakresu chirurgii onkologicznej, plastycznej, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej, radiologii, patomorfologii, rehabilitacji, psychoonkologii oraz pielęgniarek senologicznych [PTOK 2020]

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

- typ histologiczny;
- stopień złośliwości raka;
- ekspresję ER/PgR i Ki67 oraz stan HER2;
- zaawansowanie guza pierwotnego i pachowych węzłów chłonnych;
- obecność, lokalizację i objętość przerzutów w odległych narządach;
- dolegliwości związanych z chorobą;
- stany stanowiące zagrożenie życia;
- stan menopauzalny i wiek pacjentki;
- czas od pierwotnego leczenia do nawrotu i rodzaj wcześniejszego leczenia;
- stan sprawności;
- przebyte i współistniejące choroby i metody ich leczenia;
- preferencje pacjentek [PTOK 2018].

Wczesnego raka piersi leczy się z intencją wyleczenia [Gerber 2010], a wybór opcji terapeutycznych różni się w zależności od ryzyka nawrotu, mogąc stanowić kombinację leczenia chirurgicznego, radioterapii, adjuwantowej lub neoadjuwantowej chemioterapii czy hormonoterapii [PTOK 2020].

Wyróżnia się następujące metody leczenia wczesnego raka piersi HR+, HER2- [Krzakowski 2020]:

- leczenie operacyjne:
    - mastektomia:
        - najczęściej wykonuje się zabieg operacyjny polegający na amputacji piersi wraz z węzłami chłonnymi pachy, bez usuwania mięśnia piersiowego większego i mniejszego (radykalna mastektomia sposobem Maddena);
        - często wykonywana jest również mastektomia prosta, która polega na usunięciu samego gruczołu (bez usuwania węzłów chłonnych dołu pachowego) wraz z jednoczesną biopsją węzła wartowniczego;

        - mastektomia z oszczędzeniem skóry (ang. *skin-sparing mastectomy*; SSM) lub mastektomia z oszczędzeniem skóry i brodawki sutkowej (ang. *nipple-sparing mastectomy*, NSM), polega na resekcji gruczołu piersiowego z jednoczesną rekonstrukcją kształtu piersi z zastosowaniem ekspandera lub implantu;
        - u chorych z bardzo dużymi guzami i szerokim naciekaniem mięśnia piersiowego większego (po wcześniejszym leczeniu systemowym) można wykonać radykalną mastektomię sposobem Maddena lub Halsteda, która polega na usunięciu całego sutka z mięśniami piersiowymi i tkanką dołu pachowego z węzłami chłonnymi;
        - ogółem zabiegi radykalne wykonuje się w pierwszym etapie leczenia u chorych w stopniu zaawansowania I i II, natomiast w przypadku pacjentów w III stopniu zaawansowania po skutecznej terapii systemowej.
    - operacja oszczędzająca (ang. *breast conserving treatment*, BCT) — polega na wycięciu guza w granicach tkanek zdrowych i biopsji węzła chłonnego wartowniczego lub usunięcia węzłów chłonnych dołu pachowego; zaleca się, aby wszystkie zabiegi BCT były uzupełnione pooperacyjną radioterapią piersi. BCT należy zaproponować chorej w stadium zaawansowania choroby 0, I i II, pod warunkiem, że rozmiar guza w badaniu mammograficznym nie przekracza 3–5 cm (uwzględniając również stosunek wymiarów guza i sutka). Innymi warunkami dla BCT jest również możliwość przeprowadzenia zabiegu wycięcia guza z szerokim marginesem zdrowych tkanek, zakładany dobry efekt estetyczny, brak przeciwskazań takich jak rak wieloośrodkowy, rozległa wznowa po uprzednim leczeniu oszczędzającym, wcześniejsze napromienianie obejmujące sutek). W przypadku niektórych pacjentek wymagane może być również poszerzenie zakresu wycięcia guza, jeśli w brzegach preparatu zaobserwowano ogniska raka przewodowego przedinwazyjnego czy też raka naciekającego. Do zabiegu BCT kwalifikują się również pacjentki, u których zmniejszenie guza uzyskano poprzez indukcyjne leczenie systemowe.
- radioterapia — stosowana w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym u pacjentów z zaawansowanym stadium nowotworu, u których nie ma pewności, czy w wyniku operacji usunięto cały nowotwór; stosowana jest również we wczesnej fazie nowotworu, po zabiegu BCT; wskazaniem do radioterapii uzupełniającej są przerzuty w ≥4 węzłach chłonnych, średnica usuniętego guza >5 cm, obecność komórek nowotworowych w linii cięcia. Z radioterapii można zrezygnować w przypadku starszych chorych po operacji z zachowaniem piersi oraz w przypadku wysokozróżnicowanego raka przewodowego;
- leczenie systemowe:
    - uzupełniające leczenie systemowe — stosowane w celu zniszczenia mikroprzerzutów, mogących występować już we wstępnych fazach rozwoju nowotworu; w celu zwiększenia odsetka pacjentów kwalifikujących się do BCT stosuje się również coraz więcej terapii przedoperacyjnych,

- chemioterapia — aktualnie odgrywa mniejszą rolę ze względu na rosnąca rolę leczenia hormonalnego; wśród wskazań do chemioterapii uzupełniającej wymienia się czynniki zwiększonego ryzyka nawrotu: wysoki stopień złośliwości histologicznej, wysoka aktywność proliferacyjna białka Ki67, mniejsza ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych, przerzuty w ≥4 węzłach chłonnych pachowych, naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych, średnica guza >5 cm, w przypadku pacjentów z hormonozależnym rakiem piersi w przypadku których nie można jednoznacznie ustalić dodatkowych wskazań do zastosowania lub odstąpienia od chemioterapii, można uwzględniać tzw. podpisy genowe (np. Mammaprint lub OncotypeDX). Zaleca się rozpoczęcie chemioterapii nie później niż po 6 tyg. od radykalnego leczenia miejscowego najczęściej, 4-6 cykli trwających 21 dni. Istnieje możliwość wyboru kilku schematów chemioterapii uzupełniającej, przy czym za podstawowy lek uznaje się doksorubicynę.
- hormonoterapia — stosowana jest u chorych wykazujących ekspresję receptorów estrogenowych lub progestagenowych w komórkach raka. Nie należy stosować hormonoterapii uzupełniającej jednocześnie z chemioterapią. Wybór leczenia w ramach pooperacyjnej hormonoterapii zależy głównie od stanu menopauzalnego chorej (przed menopauzą stosuje się głównie tamoksyfen z supresją lub bez supresji czynności jajników za pomocą analogów gonadoliberyny, po menopauzie tamoksyfen lub inhibitory aromatazy w monoterapii lub sekwencji z tamoksyfenem). Czas stosowania hormonoterapii uzupełniającej wynosi zwykle 5 lat, w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu należy rozważyć wydłużenie terapii do 10 lat.

- rehabilitacja — stanowi integralną część leczenia chorych na raka piersi po radyklanym zabiegu operacyjnym w celu unikniecie obrzęku limfatycznego występującego u około 25% pacjentek; w ramach rehabilitacji wykonywane są również zabiegi odtwórcze piersi z zastosowaniem ekspandera, endoprotez lub tkanek własnych [Krzakowski 2020].

Okołooperacyjne leczenie systemowe

Leczenie systemowe w połączeniu z interwencją chirurgiczną można zastosować zarówno przed jak i po operacji, ze względu na ich podobną skuteczność. Przedoperacyjne leczenie systemowe obejmuje chemio- i hormonoterapię, a także leki ukierunkowane molekularnie. Rodzaj zastosowanego leczenia zależy od rodzaju histopatologicznego guza, oznaczenia ekspresji receptorów: hormonalnych, HER2 i Ki67 oraz stopnia zaawansowania i złośliwości histopatologicznej nowotworu. Zasady doboru terapii systemowej w okołooperacyjnym leczeniu systemowym przedstawiono w Tab. 7. [PTOK 2020]

Tab. 7. Zasady wyboru okołooperacyjnego leczenia systemowego z uwzględnieniem biologicznych podtypów raka.

Podtyp raka piersi	Leczenie	Uwagi
Luminalny A	hormonoterapia	Chemioterapia w przypadku zajęcia > 4 węzłów chłonnych lub innych czynników ryzyka.
Luminalny B, HER2-	hormonoterapia + chemioterapia (większość chorych)	Zastosowanie chemioterapii i jej rodzaj w zależności od nasilenia ekspresji receptorów hormonalnych, stopnia ryzyka i preferencji chorych.
ER+	hormonoterapia	Brak uwag.

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

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2020]

W hormonoterapii uzupełniającej (u pacjentów z ekspresją ER w więcej niż 1% komórek) stosuje się tamoksyfen, anastrozol, letrozol, eksemestan oraz substancje hamujące hormonalną czynność jajników — analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę, goserelinę, leuprorelinę i tryptorelinę, w szczególnych przypadkach przeprowadza się obustronne usunięcie przydatków [PTOK 2020].

U pacjentek przed menopauzą podstawowym lekiem jest tamoksyfen w dawce 20 mg na dzień przez okres 5 lat. Dłuższe stosowanie może być wskazane u pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych i pozwala na wydłużenie czasu do nawrotu choroby. Jednocześnie należy pamiętać, że długotrwałe przyjmowanie tamoksyfenu wiąże się z ryzykiem raka endometrium jak również powikłań zakrzepowo-zatorowych. Stosowanie inhibitorów aromatazy przed menopauzą wymaga jednoczesnej supresji jajników. Połączenie analogu gonadoliberyny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) z tamoksyfenem lub eksemestanem u pacjentów z HR-dodatnim rakiem piersi wydłuża czas do nawrotu choroby u pacjentów poniżej 35. r. ż., lub u których wcześniejsza uzupełniająca chemioterapia nie przyczyniła się do wystąpienia menopauzy. Skuteczność przedoperacyjnej hormonoterapii przed menopauzą nie została nadal ustalona [PTOK 2020].

W przypadku pacjentek przed menopauzą i z przeciwwskazaniem do stosowania tamoksyfenu zalecane jest stosowanie inhibitorów aromatazy wraz z analogami GnRH. Jeśli występuje nietolerancja zarówno tamoksyfenu jak i inhibitorów aromatazy do 5 lat terapii leczenie można kontynuować wyłącznie poprzez stosowanie analogów GnRH [PTOK 2020].

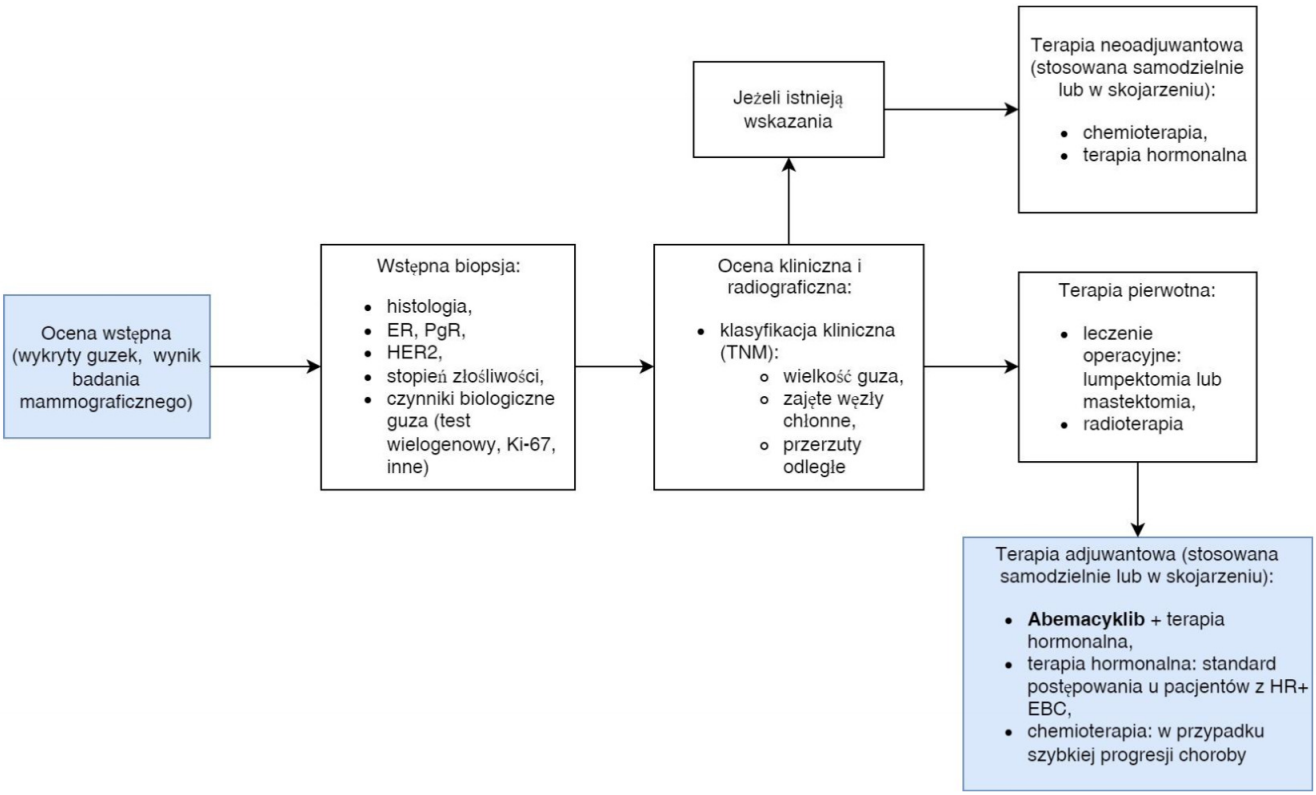
Pacjentki po menopauzie, przed operacją, z rakiem luminalnym A lub HER2-ujemnym rakiem luminalnym B (ER-dodatnim, HER2-ujemnym) powinny stosować hormonoterapię, przy czym inhibitory aromatazy wykazują się większą skutecznością w porównaniu do tamoksyfenu. U tej grupy pacjentek, hormonoterapię przed operacją stosuje się przez okres około 4-8 miesięcy lub otrzymania maksymalnej odpowiedzi oraz przez 5-10 lat po zabiegu chirurgicznym. Jeśli pacjentka przed operacją nie odpowiedziała na leczenie hormonoterapią, można zastosować chemioterapię. Stosowanie inhibitorów aromatazy wiąże się z nieznacznie mniejszym ryzykiem nawrotu choroby oraz zgonu w porównaniu do tamoksyfenu, dlatego jest to szczególnie zalecane pacjentkom po menopauzie z podwyższonym ryzykiem nawrotu raka. Inhibitory aromatazy oraz tamoksyfen można stosować sekwencyjnie np. 2-3 lata tamoksyfen + 2-3 lata inhibitory aromatazy. Leczenie

inhibitorami aromatazy po 5 latach stosowania tamoksyfenu jak i stosowanie letrozolu powyżej 5 lat leczenia sekwencyjnego zmniejsza ryzyko nawrotu choroby, ale nie ma zmienia czasu przeżycia całkowitego [PTOK 2020].

W przypadku mężczyzn (ok. 1% ogólnych zachorowań na raka piersi) większość raków piersi wykazuje ekspresję receptorów HR. Standardem postępowania po operacji jest stosowanie tamoksyfenu przez okres 5-10 lat. Podobnie jak w przypadku kobiet, u mężczyzn z przeciwwskazaniami do leczenia tamoksyfenem stosuje się inhibitory aromatazy w połączeniu z analogami GnRH. Pozostałe zasady leczenia są analogiczne jak w przypadku kobiet [PTOK 2020].

W adjuwantowym leczeniu chorych na wczesnego raka piersi HR+, HER2-, szczególnie u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu, u których istnieje obecnie niezaspokojona potrzeba medyczna, preferowaną opcją leczenia może być abemacyklib jako uzupełnienie hormonoterapii.

Rys. 2. Pozycja abemacyklibu w leczeniu HR+, HER2- EBC. EBC — wczesny rak piersi; ER — receptory estrogenowe; HR+ — receptor hormonalny; Ki67 — marker komórkowej proliferacji; PgR — receptory progesteronowe; TNM — klasyfikacja do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu;



Chemioterapia

Chemioterapia okołooperacyjna stosowana jest standardowo wśród pacjentów z rakiem trójujemnym oraz cechą HER2-dodatnią, obejmuje również niewielka grupę pacjentów z rakiem HR-dodatnim, HER2-ujemnym. Terapia trwa zwykle 3-6 miesięcy, a intensywność leczenia należy dostosować do oszacowanego ryzyka nawrotu choroby [PTOK 2020].

W rakach z cechą HR-ujemną i raku luminalnym B z grupy wysokiego ryzyka, można uzyskać wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*) poprzez

skrócenie przerw pomiędzy cyklami chemioterapii, z 3 do 2 tygodni, w skojarzeniu z czynnikami pobudzającymi wzrost kolonii granulocytarnych [PTOK 2020].

HR-dodatni zaawansowany rak piersi

Podstawowym sposobem leczenia HR-dodatniego zaawansowanego raka piersi jest hormonoterapia. Kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna (analogami GnRH) u pacjentek przed menopauzą powoduje zahamowanie działania estrogenu, co pozwala na zastosowanie leków hormonalnych stosowanych u kobiet po menopauzie. W leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi stosuje się tamoksyfen, inhibitory aromatazy i fulwestrant, w przypadku kobiet przed menopauzą dodatkowo wymagana jest supresja jajników. W kolejnych liniach stosowany jest octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny. Wybór hormonoterapii uzależniony jest od stanu klinicznego pacjentki oraz ewentualnych przeciwskazań do stosowania [PTOK 2020].

Czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) wśród pacjentek otrzymujących w pierwszej linii leczenia inhibitory aromatazy jest nieco dłuższy w porównaniu do pacjentek stosujących tamoksyfen, zaś zastosowanie fulwestrantu pozwala uzyskać dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) w porównaniu do letrozolu [PTOK 2020].

Znaczące wydłużenie PFS w populacji pacjentek leczonych w pierwszej i drugiej linii można uzyskać przez dodanie do inhibitorów aromatazy lub fulwestrantu jednego z inhibitorów cyklinozależnych kinaz 4 i 6 (ang. *cyclin-dependent kinase*, CDK 4 i 6) (**abemacyklibu**, palbocyklibu czy rybocyklibu). Pacjentkom, u których doszło do progresji w trakcie leczenia niesteroidowymi inhibitorami aromatazy można zaproponować eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem, co pozwala uzyskać lepsze wyniki w zakresie PFS w porównaniu do monoterapii eksemestanem, jednakże wiąże się to ze zwiększoną toksycznością terapii i bez znaczącego wpływu na OS. W przypadku chorych z mutacją *PIK3CA*, z progresją choroby po wcześniejszym stosowaniu inhibitorów aromatazy można zastosować połączenie fulwestrantu z alpelisibem (lek nierefundowany) [PTOK 2020].

W Tab. 8. przedstawiono leki hormonalne wraz z informacją na temat ich dawkowania, rytmu i drogi podania.

Tab. 8. Leki stosowane w hormonoterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi.

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

Leczenie skojarzone‡
palbocyklib 125 mg/dobę 1.–21. dzień cyklu co 28 dni doustnie z letrozolem, anastrozolem lub fulwestrantem (dawkowanie jak wskazano powyżej)
rybocyklib 600 mg/dobę 1.–21. dzień cyklu co 28 dni z letrozolem, anastrozolem lub fulwestrantem (dawkowanie jak wskazano powyżej)
abemacyklib 2 ×150 mg/dobę doustnie z letrozolem anastrozolem lub fulwestrantem (dawkowanie jak wskazano powyżej)
eksemestan 25 mg i ewerolimus 10 mg codziennie doustnie†‡
alpelisib 300 mg/dobę doustnie z fulwestrantem (dawkowanie jak wskazano powyżej) (u chorych z mutacją *PIK3CA*)

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

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

U chorych z cechą HER2+ można kojarzyć z lapatynibem.

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

‡ Należy sprawdzić aktualne zasady refundacji leków w Polsce.

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

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2020]

Rak piersi oporny na hormonoterapię

Wyróżnia się pierwotną i wtórną oporność na hormonoterapię, oporność pierwotna dotyczy pacjentów z nawrotem choroby w ciągu w ciągu pierwszych 2 lat hormonoterapii pooperacyjnej, a w zaawansowanym raku progresję podczas pierwszych 6 miesięcy hormonoterapii pierwszorazowej. Oporność wtórna dotyczy pacjentów z nawrotem raka po ponad 2 latach hormonoterapii pooperacyjnej lub po upływie 12 miesięcy od jej zakończenia, a w zaawansowanym raku piersi progresję później niż w ciągu pierwszych 6 miesięcy hormonoterapii [PTOK 2020].

Wskazanie optymalnego schematu chemioterapii w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem piersi nie jest możliwe. Wybór pomiędzy chemioterapią wielolekową a jednolekową powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej — w przypadku konieczności uzyskania szybkiej remisji (z uwagi na objętość przerzutów lub gwałtowną progresję) zalecane jest zastosowanie wielolekowej chemioterapii. U pozostałych chorych preferowane jest sekwencyjne stosowanie kolejnych leków, co wynika z lepszej tolerancji takiego leczenia przez chorego. W zaawanasowanym raku piersi z przerzutami najczęściej stosuje się schematy zawierające taksoidy (paklitaksel, docetaksel), antracykliny, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę (obecnie nierefundowana w Polsce), pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat [PTOK 2020].

W Tab. 9. przedstawiono aktualne schematy chemioterapii stosowane w leczeniu zaawansowanego raka piersi [PTOK 20202].

Tab. 9. Schematy stosowane w leczeniu HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi.

Nazwa schematu	Schemat leczenia i dawkowanie	Liczba cykli, rytm
Schematy wielolekowe		
AC	DOX 60 mg/m^2 i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m^2 i.v. dzień 1.	co 21 dni
EC	EPI 75-90 mg/m^2 i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m^2 i.v. dzień 1.	co 21 dni
FAC	FU 500 mg/m^2 p.o. dzień 1. DOX 50 mg/m^2 i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m^2 i.v. dzień 1.	co 21 dni
FEC	FU 500 mg/m^2 i.v. dzień 1. EPI 75-100 mg/m^2 i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m^2 i.v. dzień 1.	co 21 dni
CMF	CTX 100 mg/m^2 p.o. dzień 1.-14. MTX 40 mg/m^2 i.v. dzień 1. i 8. FU 600 mg/m^2 i.v. dzień 1. i 8.	co 28 dni
NA	VRB 25 mg/m^2 i.v. dzień 1. i 8. DOX 50 mg/m^2 i.v. dzień 1. lub DOX 25-30 mg/m^2 dzień 1. i 8.	co 21 dni
MC‡	Liposomalna DOX 60-75 mg/m^2 i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m^2 i.v. dzień 1.	co 21 dni
NK	VRB 80 mg p.o. dzień 1. i 8. (w 1. cyklu 60 mg/m^2 p.o.) KAP 1000 mg/m^2 2 × dziennie, dzień 1.-14.	co 21 dni
DXL/KAP	DXL: 75 mg/m^2 i.v. dzień 1. KAP: 950 mg/m^2 p.o. 2 × dziennie, dni 1.-14.	co 21 dni
Nab-PXL/ATEZO* (w TNBC z ekspresją PDL1#)	NAB-PXL: 100 mg/m^2 i.v. dni 1., 8. i 15. ATEZO: 840 mg i.v. dni 1. i 15.	co 28 dni
Monoterapia		
DOX	DOX 20 mg/m^2 i.v. dzień 1.	co 7 dni
	lub DOX 60-75 mg/m^2 i.v.	co 21 dni
	lub pegylowana DOX liposomalna 50 mg/m^2 i.v.	co 28 dni
EPI	EPI 60-90 mg/m^2 i.v. dzień 1.	co 21 dni
	EPI 30 mg/m^2 i.v. dzień 1.	co 7 dni
PXL	PXL 80 mg/m^2 i.v. dzień 1.	co 7 dni
DXL	DXL 60-100 mg/m^2 i.v. dzień 1.	co 21 dni
KAP	KAP 850-1250 mg/m^2 p.o. 2 x dziennie dzień 1.-14.	co 21 dni
GCB	GCB 800-1200 mg/m^2 i.v. dzień 1., 8., i 15.	co 28 dni
VRB	VRB 25 mg/m^2 i.v. dzień 1.	co 7 dni
	lub VRB 60-80 mg/m^2 p.o. dzień 1.	

Nazwa schematu	Schemat leczenia i dawkowanie	Liczba cykli, rytm
Erybulina	Erybulina 1,4 mg/m^2 i.v. dzień 1. i 8.	co 21 dni
Pozostałe leki		
CBDCA	AUC 6 i.v. dzień 1.	co 21–28 dni
	lub AUC 2 i.v. dzień 1.	co 7 dni
Nab-PXL*	Nab-PXL 100–125 mg/m^2 i.v. dzień 1., 8. i 15.	co 28 dni
Cisplatyna	Cisplatyna 75 mg/m^2 i.v. dzień 1.	co 21 dni
	lub Cisplatyna 25 mg/m^2 i.v. dzień 1.	co 7 dni
Sacituzumab govitecan-hziy (w TNBC)	10 mg/kg i.v. dni 1. i 8.	co 21 dni
Schematy metronomiczne		
CTX	CTX 50 mg p.o. dziennie	leczenie bez przerw
CTX + MTX	CTX 50 mg p.o. dziennie MTX 5 mg 2 × w tygodniu	leczenie bez przerw
KAP	KAP 3 × 500 mg/d. p.o. 3 × dziennie po posiłku	leczenie bez przerw
VRB	50 mg p.o.	poniedziałek, środa, piątek
	30 mg p.o. (u chorych w podeszłym wieku)	co 2. dzień
VK	VRB 40 mg p.o. (poniedziałek, środa, piątek) KAP 500 mg p.o. 3 × dziennie po posiłku	VRB — poniedziałek, środa, piątek KAP — leczenie bez przerw
VEK	VRB 40 mg p.o. CTX 50 mg/d. p.o. KAP 500 mg p.o. 3 × dziennie po posiłku	VRB — poniedziałek, środa, piątek CTX, KAP — leczenie bez przerw

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

* Należy sprawdzić aktualne zasady refundacji leków w Polsce.

Ocena ekspresji PD-L1 na komórkach układu immunologicznego w mikrośrodowisku guza; test VENTANA SP142 IHC ≥ 1% punkt odcięcia.

ATEZO — atezolizumab; AUC — karboplatyna; CBDCA — karboplatyna; CTX — cyklofosfamid; DOX — doksorubicyna; DXL — docetaksel; EPI — epirubicyna; FU — fluorouracyl; GCB — gemcytabina; i.v. - podanie dożylne (łac. *intra vene*/*intravenosus*); KAP — kapecytabina; MTX — metotreksat; Nab-PXL — paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą; p.o. - podanie doustne (łac. *per os*); PXL — paklitaksel; VRB — winorelbina

Źródło: opracowanie na podstawie [PTOK 2020]

2.7 Inhibitory CDK 4 i 6

Pomimo istniejących metod leczenia, u niektórych chorych na HR+, HER2- wczesnego raka piersi występuje wysokie ryzyko nawrotu choroby, co wskazuje na potrzebę zastosowania dodatkowych metod leczenia [Pan 2017], u 20-30% pacjentek z wczesnym rakiem piersi dochodzi do nawrotu choroby, a 12-14% kobiet z ER+ wczesnym rakiem piersi umiera w ciągu 10 lat [EBCTCG 2005, EBCTCG 2015]. Pierwotna oporność na hormonoterapię we wczesnym raku piersi może się rozwinąć w ciągu pierwszych 2 lat leczenia adjuwantowego, co może

prowadzić do nawrotów miejscowych i regionalnych (w piersi i pachach) lub nawrotów odległych [Cardoso 2020, Johnston 2020, Richman 2019]. Wskazuje to na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, dlatego też kluczowa jest optymalizacja strategii adjuwantowego leczenia w tej szczególnie narażonej grupie pacjentów, aby zapobiec wczesnemu nawrotowi choroby i rozwojowi przerzutów.

Głównymi regulatorami podziałów komórkowych są geny warunkujące cykl podziału komórek (ang. *cell division cycle*, CDC), zaś za sterowanie cyklem życiowym komórek odpowiadają złożone współdziałania między cyklinami i kinazami zależnymi od cyklin (ang. *cyclin-dependet kinase*, CDK). W nowotworach złośliwych typowe są zmiany w cyklu komórkowym, gdzie dochodzi do zmian dotyczących białek regulatorowych w tym cyklin, produktu genu RB (ang. *retinoblastoma protein*) oraz zaburzeń regulacji osi cyklina D1:CDK 4 i 6. Cyklina D wraz z CDK 4 i 6 odpowiadają za przechodzenie z fazy G1 do fazy S w cyklu komórkowym, a hamowanie działania kinaz CDK 4 i 6 jest ważnym celem terapeutycznym nowych leków [Dubiański 2016]. Leki z grupy inhibitorów CDK 4 i 6 hamują fosforylację białka RB które jest odpowiedzialne za regulację cyklu komórkowego, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego. Wyniki badań przedklinicznych wykazały, że krótkotrwała inhibicja kinaz CDK 4 i 6 skutkuje chwilowym zatrzymaniem cyklu komórkowego w fazie G1, natomiast długotrwała inhibicja CDK 4 i 6 prowadzi do apoptozy lub starzenia się komórki nowotworowej [Dębska-Szmich 2017].

W przypadku guzów ER-dodatnich ma miejsce amplifikacja genu CDK 4 i 6, w związku z tym hamowanie działania tych kinaz jest jednym ze sposobów na zmniejszenie proliferacji komórek nowotworowych, a mechanizm terapii hormonalnej często polega na osłabieniu aktywności kinaz CDK 4 i CDK 6 [Dubiański 2016]. Estrogeny jako substancje pobudzające wzrost i namnażanie komórek napędzają mechanizm zależny od cykliny D, kinaz cyklinozależnych i białka RB. Długotrwale zwiększona aktywność cykliny D1 i fosforylacja białka RB uznawana jest za prawdopodobną przyczynę powstawania hormonooporności. Inhibitory CDK 4 i 6 hamują fosforylację białka RB, dzięki czemu wykazują skuteczność w niwelowaniu hormonooporności [Dębska-Szmich 2017].

Dane przedkliniczne wykazały działanie inhibitorów CDK 4 i 6 w komórkach raka piersi ER+, w tym tych z nabytą opornością na estrogen [Murphy 2016], a ostatnie wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność abemacyklibu w zapobieganiu wczesnym nawrotom w leczeniu uzupełniającym, a tym samym przezwyciężaniu pierwotnej oporności hormonalnej u pacjentów wysokiego ryzyka z HR+, HER2- wczesnym rakiem piersi [Johnston 2020].

Wspomniane inhibitory CDK 4 i 6 są dobrze tolerowane przez pacjentów, a występujące objawy toksyczności można kontrolować przez monitorowanie terapii oraz modyfikacje dawki [Dębska-Szmich 2017]. Abemacyklib wykazuje znacznie większą aktywność wobec kinazy CDK4 niż wobec kinazy CDK6, przez co jego profil toksyczności różni się od palbocyklibu oraz rybocyklibu, w przypadku abemacyklibu obserwuje się mniejszy odsetek neutropenii. Dwa badania kliniczne III fazy: MONARCH-2 (w skojarzeniu z fulwestrantem) i MONARCH-3 (w skojarzeniu z letrozolem lub anastrozolem) potwierdziły skuteczność abemacyklibu w leczeniu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi [Jagiełło-Gruszfeld 2021].

Inhibitory CDK 4 i 6 przyczyniają się do postępu medycyny w leczeniu najbardziej rozpowszechnionego podtypu raka piersi. Istotną cechą jest również zapobieganie hormonooporności [Dębska-Szmich 2017].

3 Wytyczne praktyki klinicznej

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

- wytyczne krajowe:
    - Rak piersi. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego pod redakcją Jacka Jassema i Maciej Krzakowskiego (PTOK 2020);
    - Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi (Obw. MZ 2018);
- wytyczne zagraniczne:
    - *American Society of Clinical Oncology,* Stany Zjednoczone *(ASCO 2021, ASCO 2019 oraz 2014);*
    - *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie*, Niemcy *(AGO 2021);*
    - *European Society of Medical Oncology,* Europa *(ESMO 2019);*
    - *National Comprehensive Cancer Network*, Stany Zjednoczone *(NCCN 2022);*
    - *National Institute for Health and Care Excellence, Wielka Brytania (NICE 2018);*

Treść wyżej wymienionych wytycznych, ze szczególnym uwzględnieniem farmakoterapii, w wersji skróconej (w tłumaczeniu na język polski) przedstawiono w Tab. 10. Dla części wytycznych zamieszczono informację na temat siły zaleceń (opis jakości dowodów naukowych i kategorie rekomendacji przedstawiono w rozdz. 11.).

Wytyczne ASCO 2021 rekomendują stosowanie abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią pacjentom z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, wysokim ryzykiem nawrotu w populacji ITT. Należy podkreślić, że wnioskowana populacja (kohorta 1), zawiera się w populacji ITT (stanowiła 91% tej populacji) i tym samym jest rekomendowana przez wytyczne ASCO 2021.

Polskie wytyczne PTOK 2022 oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi z 2018 r. w leczeniu adjuwantowym pacjentów z HR+, HER2- rakiem piersi zalecają hormonoterapię tamoksyfenem lub inhibitorami aromatazy.

Według wytycznych zagranicznych (NCCN 2022, AGO 2021, ESMO 2019, NICE 2018, ASCO 2014) wśród terapii adjuwantowych dla pacjentów z HR+, HER2- rakiem piersi rekomendowane jest leczenie tamoksyfenem lub inhibitorami aromatazy.

Należy podkreślić, że **polskie środowisko ekspertów zajmujących się leczeniem raka piersi wskazuje, że rejestracja abemacyklibu we wczesnym raku piersi stanowi dużą szansę dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi i wysokim ryzykiem nawrotu**:

- *Pozytywna decyzja w sprawie stosowania abemacyklibu i tamoksyfenu lub inhibitora aromatazy podczas uzupełniającego leczenia pooperacyjnego chorych na hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi* ***ma bardzo istotne znaczenie, ponieważ dotyczy chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby****. Decyzja jest oparta na wynikach prawidłowo zaplanowanego i przeprowadzonego badania III fazy, które wykazało zmniejszenie ryzyka nawrotu przy jednoczesnej zadowalającej tolerancji leczenia. Mediana czasu przeżycia wolnego od inwazyjnej choroby u chorych otrzymujących abamacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią została znamiennie poprawiona - zmniejszenie ryzyka nawrotu wyniosło około 30%, a korzyści utrzymują się podczas dłuższej obserwacji. Abemacyklib jest pierwszym inhibitorem CDK4/6, który okazał się skuteczny w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym u chorych na hormonozależnego raka piersi"* – **prof. Maciej Krzakowski**, krajowy konsultant w dziedzinie onkologii klinicznej[3]
- *„Abemacyklib zwiększa szansę na dłuższe przeżycie bez nawrotu choroby. Dlatego uważamy, że jest to bardzo wartościowa opcja."* - **prof. Barbara Radecka**, Opolskie Centrum Onkologii[4]
- *„Pojawia się też nowa opcja dla tych pacjentek, a mianowicie lek z grupy inhibitorów CDK4/6, który także przynosi korzyść w przypadku raka wczesnego.* (...) *To są leki, które bardzo znacząco obniżają ryzyko nawrotu. W odniesieniu do niektórych leków to obniżenie w wartościach względnych wynosi 20 a nawet 30 procent. W onkologii uważamy, że to jest dobry wynik."*- **prof. Barbara Radecka,** Opolskie Centrum Onkologii[5]
- *„Jest to na pewno duży krok do przodu, dający tym chorym dodatkowe szanse na wyleczenie"* – **dr Elżbieta Senkus-Konefka**, GUM[6]
- *„To jest nowy trend, nowe metody leczenia – inhibitory CDK4/6, które również wchodzą do leczenia wczesnego raka piersi. Są już dane medyczne mówiące jasno o tym, że zmniejszamy ryzyko nawrotu choroby jeżeli zmniejszamy ryzyko choroby, jeżeli dodatkowo poza chemioterapią i hormonoterapią dołączymy jeszcze inhibitory CDK4/6 do leczenia pacjentek z dużym ryzykiem nawrotu choroby właśnie z wczesnym rakiem piersi. Czyli, jest to grupa chorych, która ma największe ryzyko nawrotu. I dla tych pań ta metoda wydaje się bardzo obiecująca."*- **dr Katarzyna Pogoda**, Narodowy Instytut Onkologii[7]

---

[3] Nowa opcja terapeutyczna dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi :: MedExpress.pl

[4] Medyczna Racja StanuAktualne wyzwania w leczeniu nowotworów kobiecych :: MedExpress.pl

[5] Wczesny rak piersi:Nowoczesne terapie znacząco obniżają ryzyko nawrotu :: MedExpress.pl

[6] Nowa szansa dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi :: MedExpress.pl

[7] Nowa szansa dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi :: MedExpress.pl

Tab. 10. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z rakiem piersi.

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
Wytyczne polskie	
PTOK 2020	**1. Leczenie raków przedinwazyjnych (stopień 0)** • W przypadku raka HR-dodatniego należy zastosować hormonoterapię pooperacyjną: tamoksyfen u chorych przed menopauzą, tamoksyfen lub IA u chorych po menopauzie (I, A). **2. Leczenie chorych w stopniach I i II** • W rakach o fenotypie HR-dodatnim/HER2-ujemnym **leczeniem uzupełniającym z wyboru jest hormonoterapia** (I, A), a wskazania do zastosowania dodatkowo chemioterapii określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych (II, B). • 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 hormonoterapię z zastosowaniem IA (I, B). • U chorych po menopauzie z rozpoznaniem luminalnego A lub luminalnego B HER2- raka piersi leczeniem z wyboru jest hormonoterapia (I, A). • W hormonoterapii 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 hormonoterapia pooperacyjna powinna przynajmniej w części zawierać IA (II, B). • W hormonoterapii pooperacyjnej IA można stosować od początku oraz po 2-3 lub 5 latach leczenia tamoksyfenem (I, A). **2.1. Rak piersi ER i/lub PgR-dodatni, HER2-ujemny** • U chorych po menopauzie z progresją w trakcie pooperacyjnej hormonoterapii tamoksyfenem lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia w II linii można zastosować fulwestrant (I, B) lub IA (II, B) w skojarzeniu z **inhibitorem CDK 4 i 6** (I, A). • U chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia IA lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia można zastosować skojarzenie fulwestrantu z **inhibitorem CDK 4 i 6** (I, B), tamoksyfen (III, C), eksemestan w połączeniu z ewerolimusem (I, B) lub (u chorych z mutacją PIK3CA) — alpelisib z fulwestrantem (I, B).
Obw. MZ 2018	**1. Okołooperacyjne leczenie systemowe** • W rakach o fenotypie ER+/HER2- **uzupełniającym leczeniem z wyboru jest HT** (I, A), a wskazania do zastosowania dodatkowo CHT określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych (II, B). **2. Hormonoterapia przed menopauzą**

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	• Podstawowym lekiem hormonalnym u chorych przed menopauzą jest tamoksyfen w dawce 20 mg/d, stosowany przez 5-10 lat (I, A). • U chorych, u których doszło do wystąpienia potwierdzonej biochemicznie menopauzy w trakcie leczenia tamoksyfenem, można zastosować leczenie IA (I, B). • Przedłużenie stosowania HT >5 lat można rozważyć u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych (II, B). **3. Hormonoterapia po menopauzie** • U chorych po menopauzie z rozpoznaniem raka luminalnego A lub zrazikowego raka piersi (ER+ HER2-) przedoperacyjnym leczeniem z wyboru jest HT z zastosowaniem IA (I, A). • W uzupełniającej HT chorych po menopauzie stosuje się tamoksyfen (przez 5-10 lat), IA lub sekwencję tych leków (I, A). • IA mogą być stosowane od początku oraz po 2-3 lub 5 latach leczenia tamoksyfenem (I, A). **3.1. Rak piersi ER i/lub PgR dodatni, HER2 ujemny:** • U chorych z progresją w trakcie leczenia tamoksyfenem lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym, w drugiej linii można zastosować fulwestrant w wysokiej dawce (I, B) lub IA (II, B). • U chorych z progresją w trakcie leczenia IA lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym, można zastosować tamoksyfen (III, C) lub fulwestrant w wysokiej dawce (I, B), skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce.
Wytyczne zagraniczne	
NCCN 2022	**Leczenie pooperacyjne DCIS (wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej):** • Terapia hormonalna: ○ tamoksyfen‡ dla chorych przed menopauzą, ○ tamoksyfen‡ lub inhibitor aromatazy dla chorych po menopauzie z pewnymi korzyściami w kontekście leczenia inhibitorem aromatazy u chorych w wieku <60 lat lub z obawami o wystąpienie choroby zakrzepowo-zatorowej. **Systemowe leczenie uzupełniające: rak z węzłem niezajętym z dodatnim receptorem hormonalnym HER2-ujemny (wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej) [&]:** • przewodowy/NST†, zrazikowy, mieszany, drobnobrodawkowy: ○ pT1, pT2 lub pT3, i pN0: ▪ nowotwór ≤0,5 cm → pN0 → rozważyć uzupełniającą terapię hormonalną[%,€] (kategoria 2B), ▪ nowotwór >0,5 cm → zdecydowanie rozważyć 21-genowy test RT-PCR (kategoria 1) [£,¥]: • nie wykonano → Uzupełniająca terapia hormonalna[%€] lub Chemioterapia uzupełniająca [§µ], a następnie terapia hormonalna [%€] (kategoria 1) • wynik punktowy nawrotu <26 [ß] → Uzupełniająca terapia hormonalna [%€ß],

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	• wynik punktowy nawrotu 26-30 → Uzupełniająca terapia hormonalna[%,€] lub Chemioterapia uzupełniająca [§,µ], a następnie terapia hormonalna [%,€], • wynik punktowy nawrotu ≥31 → Chemioterapia uzupełniająca [§,µ], a następnie terapia hormonalna [%,€]. **Systemowe leczenie uzupełniające: rak z węzłem zajętym z dodatnim receptorem hormonalnym HER2-ujemny (wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej) [&]** • Przewodowy/NST[†], zrazikowy, mieszany, drobnobrodawkowy: ○ pN1mi (przerzut do węzła chłonnego pachowego ≤2 mm) lub N1 [ɲ] (mniej niż 4 węzły chłonne): ▪ wstępne podjęcie decyzji o uzupełniającej chemioterapii systemowej na podstawie poniższych: • stopień zaawansowania nowotworu, • patologia, • charakterystyka kliniczna: ○ Osoba chora nie jest kandydatem do chemioterapii → Uzupełniająca terapia hormonalna [%,€], ○ Osoba chora jest kandydatem do chemioterapii: Rozważyć test do ekspresji genów do oszacowania rokowania i określenia korzyści z chemioterapii → Uzupełniająca terapia hormonalna[%,€] lub Chemioterapia uzupełniająca [§,µ], a następnie terapia hormonalna [%,€] (kategoria 1), ○ Osoba chora jest kandydatem do chemioterapii, a test do ekspresji genów nie jest dostępny: Użyć cechy kliniczne i patologiczne do podejmowania decyzji → Chemioterapia uzupełniająca [§,µ], a następnie terapia hormonalna [%,€] (kategoria 1). ○ węzeł zajęty (4 lub więcej przerzutów >2 mm w tej samej piersi)[Σ] → Chemioterapia uzupełniająca [§,µ], a następnie terapia hormonalna [%,€] (kategoria 1). **Uzupełniająca terapia hormonalna[a]** Okres przedmenopauzalny w momencie rozpoznania: • Tamoksyfen przez 5 lat (kategoria 1) ± supresja lub ablacja jajników (kategoria 1)[b]: ○ okres pomenopauzalny → Inhibitor aromatazy przez 5 lat [c] (kategoria 1) lub Rozważyć tamoksyfen przez dodatkowe 5 lat, do ukończenia 10 lat terapii, ○ okres przedmenopauzalny → Rozważyć tamoksyfen przez dodatkowe 5 lat, do ukończenia 10 lat terapii lub Brak dalszej terapii hormonalnej, lub • Inhibitor aromatazy[b] przez 5 lat + supresja lub ablacja jajników (kategoria 1) [b] Okres pomenopauzalny w momencie rozpoznania: • Inhibitor aromatazy [c] przez 5 lat (kategoria 1) → Rozważyć inhibitor aromatazy przez dodatkowe 3-5 lat,

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	lub • Inhibitor aromatazy [C] przez 2-3 lata (kategoria 1) → Tamoksyfen do ukończenia 5 lat terapii hormonalnej (kategoria 1), lub • Tamoksyfen przez 2-3 lata → Inhibitor aromatazy do ukończenia 5 lat[C] terapii hormonalnej (kategoria 1) lub aż do 5 lat podawania inhibitora aromatazy[C] (kategoria 2B), • Tamoksyfen przez 4,5-6 lat → Inhibitor aromatazy przez 5 lat [C] (kategoria 1) lub rozważyć tamoksyfen przez dodatkowe 5 lat, do ukończenia 10 lat terapii Kobiety z przeciwwskazaniem do stosowania inhibitorów aromatazy, które odrzucają inhibitory aromatazy lub które nie tolerują inhibitorów aromatazy → Tamoksyfen przez 5 lat (kategoria 1) lub Rozważyć tamoksyfen przez okres do 10 lat.
ASCO 2021	• **Na podstawie analizy przeprowadzonej przez FDA, stosowanie abemacyklibu (w dawce 150 mg dwa razy na dobę, przez okres dwóch lat) w skojarzeniu z hormonoterapią można zaoferować pacjentom z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, wysokim ryzykiem nawrotu i wynikiem Ki-67 ≥20% (jakość dowodu umiarkowana, siła zaleceń: silne).** • **Na podstawie wyników badania Harbeck 2021, można zaoferować stosowanie abemacyklibu przez 2 lata i hormonoterapii przez ≥ 5 lat w szerszej populacji ITT u chorych po resekcji guza, z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych z wysokim ryzykiem nawrotu, zdefiniowanym jako ≥ 4 węzły chłonne pachowe z przerzutami lub jako mający 1-3 węzły chłonne pachowe z przerzutami i jedną lub więcej z następujących cech: stopień złośliwości histologicznej G3, wielkość guza ≥ 5 cm lub indeks Ki-67 ≥ 20% (jakość dowodu umiarkowana, siła zaleceń: silne).** **Należy podkreślić, że wnioskowana populacja (kohorta 1) zawiera się w populacji ITT (stanowiła 91% populacji ITT), która jest rekomendowana przez wytyczne.**
AGO 2021	**Hormonoterapia adjuwantowa u pacjentek przed i po menopauzie** • **Pacjenci przed menopauzą. Wstępna uzupełniająca terapia hormonalna (rok 1-5):** o Tamoksyfen 5 lat (niskie ryzyko nawrotu) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO ++]; Tamoksyfen + OFS 2-5 lat (średnie ryzyko nawrotu)* [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2b C, w skali AGO ++]; o IA + OFS[#] przez 5 lat (wysokie ryzyko nawrotu)* [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1b B, w skali AGO +]; o Samo GnRH (tylko, jeśli istnieje istotne przeciwwskazanie do stosowania tamoksyfenu vs. brak terapii) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a B, w skali AGO +]. • **Pacjenci po menopauzie. Wstępna uzupełniająca terapia hormonalna (lata 1-5):** o IA przez pierwsze 5 lat [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO ++]: ▪ NSAI w raku zrazikowym [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2b B, w skali AGO +];

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	▪ Wysokie ryzyko nawrotu [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2b B, w skali AGO +]; o Terapia sekwencyjna przez pierwsze 5 lat (u pacjentek po menopauzie IA powinny zostać wprowadzone w ciągu pierwszych pięciu lat) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO ++]; ▪ tamoksyfen (2-3 lata), a następnie IA do 5 lat [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO ++]; ▪ IA (2-3 lata), a następnie tamoksyfen do 5 lat [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1b C, w skali AGO ++]; ▪ tamoksyfen 20 mg dziennie przez 5 lat (tamoksyfen można podawać pacjentom z bardzo niskim ryzykiem nawrotu lub w przypadku przeciwwskazań do IA) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO +]. • **Terapia uzupełniająca inhibitorami CDK 4 i 6:** o U pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu: ▪ Abemacyklib przez 2 lata + standardowa terapia hormonalna (na podstawie badania MonarchE) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2b C, w skali AGO +/-]; Wytyczne wskazują jako interwencję terapeutyczną, która może być **niekorzystna dla pacjentów i nie zaleca się jej stosowania** (oryg. *might not be perfomed*): ▪ Palbocyklib przez 2 lata + standardowa terapia hormonalna (na podstawie badania Pallas) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2b C, w skali AGO -]; ▪ Palbocyklib przez 1 rok + standardowa terapia hormonalna (na podstawie badania PenelopeB) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1b B, w skali AGO -]. • **Pacjenci przed menopauzą, wydłużona uzupełniająca terapia hormonalna (6-10 lat):** o W przypadku wysokiego ryzyka nawrotu: ▪ tamoksyfen stosowany przez 5 lat, a następnie przez kolejne 5 lat [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO ++]; ▪ IA przez 2-5 lat, po 5 latach stosowania tamoksyfenu, u pacjentek przedmenopauzalnych, u których w trakcie leczenia doszło do menopauzy [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1b B, w skali AGO +]; ▪ tamoksyfen stosowany przez 5 lat, po 5 latach leczenia hormonalnego z supresją jajników [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 5 D, w skali AGO +]; • **Pacjenci po menopauzie, wydłużona uzupełniająca terapia hormonalna (6-10 lat):** o W przypadku wysokiego ryzyka nawrotu: ▪ tamoksyfen stosowany przez 5 lat, a następnie przez kolejne 5 lat [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO +]; ▪ IA przez 2-5 lat, po 5 latach stosowania tamoksyfenu [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO ++]; ▪ po wstępnej terapii IA, przedłużenie terapii hormonalnej IA o 2-5 lat (bez wpływu na OS):

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	• wysokie ryzyko i dobra tolerancja IA [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO +]; • niskie ryzyko i słaba tolerancja IA [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1a A, w skali AGO -]; ▪ przerwanie leczenia hormonalnego na okres do 3 miesięcy podczas stosowania wydłużonej hormonoterapii z IA [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1b B, w skali AGO +/-].
ESMO 2019	• Wszystkie raki luminalnopodobne powinny być leczone z zastosowaniem hormonoterapii (siła zaleceń I, stopień A). • Większość nowotworów luminalnych typu A nie wymaga chemioterapii, z wyjątkiem pacjentów z dużym obciążeniem chorobą (siła zaleceń I, stopień A). • Zastosowanie chemioterapii u chorych z rakiem luminalnym B, HER2-ujemnym zależy od indywidualnego ryzyka nawrotu, przypuszczalnej odpowiedzi na hormonoterapię oraz preferencji pacjenta (siła zaleceń V, stopień A). • U kobiet przed menopauzą standardem postępowania jest stosowanie tamoksyfenu przez 5-10 lat (siła zaleceń I, stopień A). • W przypadku pacjentek, u które dojdzie do menopauzy w ciągu pierwszych 5 lat stosowania tamoksyfenu, należy rozważyć zmianę na letrozol, w zależności od przewidywanego ryzyka późnego nawrotu (siła zaleceń II, stopień A). • U chorych z grupy wysokiego ryzyka można rozważyć zastąpienie tamoksyfenu IA, a w przypadku jego zastosowania konieczne jest prowadzenie skutecznej supresji czynności jajników, z regularną biochemiczną kontrolą stężenia estrogenów (siła zaleceń I, stopień A). • Rola supresji czynności jajników u chorych <35. roku życia niewymagających chemioterapii nie jest jasna, ale gorsze wyniki leczenia młodych pacjentów z wczesnym luminalnym rakiem piersi sugerują stosowanie najskuteczniejszej hormonoterapii (tj. połączenia z supresją czynności jajników) (siła zaleceń III, stopień A). • U kobiet po menopauzie za standardowe leczenie uważa się stosowanie IA (zarówno niesteroidowych, jak i steroidowych) oraz tamoksyfenu (siła zaleceń I, stopień A). • U kobiet po menopauzie IA mogą być stosowane na początku (zarówno niesteroidowe i eksemestan), po 2-3 latach stosowania tamoksyfenu (niesteroidowe i eksemestan) lub jako przedłużona terapia adjuwantowa, po 5 latach stosowania tamoksyfenu (letrozol i anastrozol) (siła zaleceń I, stopień A). Przedłużona terapia adjuwantowa powinna być omówiona ze wszystkimi pacjentami z wyjątkiem tych, u których ryzyko nawrotu jest bardzo małe (siła zaleceń I, stopień A), ale optymalny czas trwania i schemat hormonoterapii adjuwantowej nie są obecnie znane. Korzyści z zastosowania IA przez ponad 5 lat są minimalne (siła zaleceń I, stopień C).
ASCO 2019	Wiele kobiet z rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych jest potencjalnymi kandydatkami do przedłużonej terapii IA do 10 lat adjuwantowego leczenia hormonalnego, w oparciu o ocenę ryzyka nawrotu choroby przy użyciu ustalonych czynników prognostycznych. Ponieważ jednak ryzyko nawrotu jest mniejsze, korzyści z terapii przedłużonej dla takich pacjentów są prawdopodobnie mniejsze. Kobietom z niskim ryzykiem bez przerzutów do węzłów chłonnych nie należy rutynowo oferować przedłużenia terapii hormonalnej. Kobietom z rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych należy zaproponować przedłużoną terapię IA przez łącznie 10 lat uzupełniającego leczenia hormonalnego.

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	Kobiety, które otrzymują przedłużoną uzupełniającą terapię hormonalną, powinny otrzymać ją przez nie więcej niż 10 lat. Ponieważ zapobieganie wtórnym lub przeciwstronnym rakom piersi jest główną korzyścią przedłużonej terapii AI, ryzyko wystąpienia drugiego raka piersi (lub nie) w oparciu o wcześniejszą terapię powinno stanowić podstawę do podjęcia decyzji o kontynuowaniu leczenia. Przedłużona terapia wiążę się z ryzykiem i skutkami ubocznymi, które należy zestawić z potencjalnymi korzyściami z dłuższego leczenia we wspólnym procesie podejmowania decyzji przez zespół kliniczny i pacjenta. Do tej pory żadne z badań nie wykazało poprawy ogólnego przeżycia przy dłuższej terapii IA. W związku z tym zalecenia dotyczące przedłużonej terapii adjuwantowej IA opierają się na korzyściach obejmujących zapobieganie nawrotom odległym i zapobieganie wtórnym rakom piersi.
NICE 2018	• W przypadku mężczyzn i kobiet w wieku przedmenopauzalnym z inwazyjnym rakiem piersi ER-dodatnim, należy zaproponować tamoksyfen jako początkową adjuwantową terapię hormonalną. • Zaleca się stosowanie inhibitora aromatazy jako pierwszej adjuwantowej terapii hormonalnej u kobiet po menopauzie z inwazyjnym ER-dodatnim rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu choroby jest średnie lub wysokie. U kobiet, u których ryzyko nawrotu choroby jest niskie lub jeśli inhibitory aromatazy nie są tolerowane lub są przeciwwskazane, należy zastosować tamoksyfen. Ryzyko można oszacować przy użyciu szeregu standardowych narzędzi i wiedzy klinicznej. • Należy rozważyć zastosowanie supresji czynności jajników jako uzupełnienia terapii hormonalnej u kobiet przed menopauzą z inwazyjnym rakiem piersi ER-dodatnim. • Należy zaproponować przedłużone leczenie (całkowity czas trwania terapii hormonalnej ponad 5 lat) inhibitorem aromatazy kobietom po menopauzie z ER-dodatnim inwazyjnym rakiem piersi, u których występuje średnie lub wysokie ryzyko nawrotu choroby i które przyjmowały tamoksyfen przez 2 do 5 lat. Średnie lub wysokie ryzyko może obejmować osoby z rakiem piersi z zajętymi węzłami chłonnymi, z guzami o stopniu zaawansowania T2 lub z większymi guzami lub guzami o wyższym stopniu złośliwości. • Należy rozważyć przedłużoną terapię (całkowity czas trwania terapii hormonalnej ponad 5 lat) inhibitorem aromatazy u kobiet po menopauzie z ER-dodatnim inwazyjnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu choroby jest niskie i które przyjmowały tamoksyfen przez 2 do 5 lat. Niskie ryzyko może obejmować osoby z rakiem piersi bez zajętych węzłów chłonnych, z mniejszymi guzami lub guzami o niższym stopniu złośliwości. Należy rozważyć wydłużenie czasu trwania terapii tamoksyfenem powyżej 5 lat zarówno u kobiet przed menopauzą, jak i po menopauzie z ER-dodatnim inwazyjnym rakiem piersi.
ASCO 2014	• Kobietom, u których rozpoznano raka piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi, będącym w okresie przed- lub okołomenopauzalnym, należy zaproponować adjuwantową terapię hormonalną: o tamoksyfenem przez okres 5 lat, o po upływie 5 lat, kobiety powinny otrzymać dodatkową terapię w zależności od stanu menopauzalnego:

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	▪ jeśli kobiety są w okresie przed- lub okołomenopauzalnym lub jeśli status menopauzalny jest nieznany lub nie można go określić, należy im zaproponować kontynuację leczenia tamoksyfenem przez łączny okres 10 lat (jakość dowodu wysoka, siła zaleceń: silne), ▪ w przypadku kobiet z potwierdzoną menopauzą, należy im zaproponować wybór między kontynuacją leczenia tamoksyfenem przez całkowity okres 10 lat lub stosowanie IA przez okres 5 kolejnych lat, co daje w sumie 10 lat adjuwantowej terapii hormonalnej (jakość dowodu wysoka, siła zaleceń: silne). • Kobietom, u których rozpoznano raka piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi i które są w okresie pomenopauzalnym, należy zaproponować adjuwantową terapię hormonalną: o tamoksyfenem przez okres 10 lat (jakość dowodu wysoka, siła zaleceń: silne), o IA przez okres 5 lat. Na czas tworzenia wytycznych brak wystarczających danych, aby zalecać stosowanie IA przez okres dłuższy niż 5 lat (jakość dowodu wysoka, siła zaleceń: silne). o tamoksyfenem przez początkowy okres 5 lat, a następnie IA przez okres 5 lat, co daje całkowity okres 10 lat adjuwantowej terapii hormonalnej (jakość dowodu wysoka, siła zaleceń: silne). o tamoksyfen przez okres 2 do 3 lat i przejście na IA przez okres 5 lat, co daje łączny okres do 7 do 8 lat adjuwantowej terapii hormonalnej (jakość dowodu wysoka, siła zaleceń: silne). • Kobietom po menopauzie, które nie tolerują ani tamoksyfenu, ani IA, należy zaproponować alternatywny rodzaj adjuwantowej terapii hormonalnej: o jeśli kobiety otrzymywały IA, ale przerwały leczenie po mniej niż 5 latach, można im zaproponować tamoksyfen przez okres 5 lat (jakość dowodu niska, siła zaleceń: słabe), o jeśli kobiety otrzymywały tamoksyfen przez 2 do 3 lat, należy im zaoferować możliwość przejścia na IA na okres do 5 lat, co daje całkowity czas trwania adjuwantowej terapii hormonalnej wynoszący do 7 do 8 lat (jakość dowodu wysoka, siła zaleceń: silne). • Kobietom, które otrzymywały tamoksyfen przez 5 lat w ramach terapii adjuwantowej, należy zaproponować dodatkowe adjuwantowe leczenie hormonalne: o w przypadku kobiet w okresie pomenopauzalnym, zaleca się kontynuację leczenia tamoksyfenem przez okres 10 lat lub IA przez 5 lat, co daje całkowity czas trwania adjuwantowej terapii hormonalnej 10 lat (jakość dowodu wysoka, siła zaleceń: silne), o w przypadku kobiet w okresie przed-, okołomenopauzalnym lub jeśli nie można ustalić statusu menopauzalnego, należy zaproponować 5 dodatkowych lat stosowania tamoksyfenu, co daje w sumie 10 lat adjuwantowej terapii hormonalnej (jakość dowodu wysoka, siła zaleceń: silne).

[*] tak długo, jak tolerowane i pacjentka jest przed menopauzą po chemioterapii, jeśli czynność jajników powróci w ciągu 24 miesięcy. Zastosowanie chemioterapii w badaniach posłużyło jako substytut wysokiego ryzyka nawrotu.

[#]u kobiet przed menopauzą IA tylko w połączeniu z supresją funkcji jajników.

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych

‡ Nie zaleca się wykonywania badań CYP2D6 u kobiet rozważających stosowanie tamoksyfenu.

† Według WHO rak NST obejmuje wiele wzorców, w tym wzorzec rdzeniasty, nowotwory z ekspresją neuroendokrynną i inne rzadkie wzorce.

& Chociaż osoby chore z rakiem z 1%-100% wybarwieniem ER IHC są uważane za ER-dodatnie i kwalifikują się do leczenia hormonalnego, istnieją bardziej ograniczone dane dotyczące podgrupy raków z wynikami ER-nisko-dodatnimi (1%-10%). Grupa ER-nisko-dodatnia jest niejednorodna z opisywanymi biologicznymi zachowaniami często podobnymi do tych dla raków ER-ujemnych. Należy to wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji dotyczących innej terapii uzupełniającej i ogólnej ścieżki leczenia.

% Rozważyć leczenie uzupełniające bisfosfonianami u chorych po menopauzie (naturalnej lub indukowanej) otrzymujących leczenie uzupełniające.

€ Dowody potwierdzają, że wielkość korzyści z chirurgicznej lub radioterapii ablacji jajników u kobiet przed menopauzą z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych jest podobna do korzyści, jakie uzyskuje się po zastosowaniu CMF w monoterapii.

£ Można rozważyć inne testy prognostyczne do ekspresji genów, aby pomóc ocenić ryzyko nawrotu, ale nie zostały one zatwierdzone do prognozowania odpowiedzi na chemioterapię.

¥ Osoby chore z nowotworami T1b o niskim stopniu złośliwości histologicznej i bez zajęcia przestrzeni limfatyczno-naczyniowej powinny być leczone hormonalną monoterapią, ponieważ badanie TAILORx nie obejmowało osób chorych z takimi nowotworami.

§ Chemioterapię i terapię hormonalną stosowane jako leczenie uzupełniające należy podawać sekwencyjnie z terapią hormonalną po chemioterapii. Dostępne dane sugerują, że terapia hormonalna sekwencyjna lub równoczesna z RT jest dopuszczalna.

µ Istnieją ograniczone dane poświęcone zaleceniom dotyczącym chemioterapii dla osób w wieku >70 lat.

ß U kobiet w wieku 50 lat lub młodszych ze wskaźnikiem nawrotów 16-25, analiza eksploracyjna w ramach badania TAILORx wykazała potencjalną korzyść z chemioterapii u młodszych chorych.

ɳ W odniesieniu do N1mi i N1, testy do ekspresji genów są prognostyczne i nie udowodniono, że są predykcyjne co do osiągania korzyści z chemioterapii, ale mogą być używane do identyfikacji populacji niskiego ryzyka, która w przypadku leczenia odpowiednią terapią hormonalną może odnieść niewielką bezwzględną korzyść z chemioterapii. Jeśli chodzi o test RT-PCR z 21 genami, drugorzędowa analiza badania prospektywnego sugeruje, że test jest predykcyjny dla kobiet z 1-3 zajętymi węzłami chłonnymi pachowymi w tej samej piersi. Inne testy do ekspresji genów nie okazały się być predykcyjne w zakresie korzyści z chemioterapii.

Σ Niewiele jest danych dotyczących roli testów do ekspresji genów u kobiet z czterema lub więcej niż czterema zajętymi węzłami chłonnymi pachowymi w tej samej piersi. Decyzje o zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej w tej grupie powinny być podejmowane w oparciu o czynniki kliniczne.

[a] Jeśli chora nie jest w okresie pomenopauzalnym, zaleca się sekwencyjną ocenę stanu hormonalnego w celu rozważenia alternatywnego środka hormonalnego.

[b] Zasadnicze znaczenie ma wyważona dyskusja na temat ryzyka i korzyści związanych z terapią w postaci supresji jajników. Należy rozważyć użycie inhibitora aromatazy lub tamoksyfenu przez 5 lat plus supresję jajników, w oparciu o wyniki badań klinicznych SOFT i TEXT, u kobiet przed menopauzą z wyższym ryzykiem nawrotu (tj. młody wiek, nowotwór o dużym stopniu złośliwości, zajęcie węzłów chłonnych).

[c] Trzy selektywne inhibitory aromatazy (tj. anastrozol, letrozol, eksemestan) wykazały podobną skuteczność przeciwnowotworową i profile toksyczności w badaniach z randomizacją w odniesieniu do terapii uzupełniającej i leczenia przedoperacyjnego. Optymalny czas utrzymywania się inhibitorów aromatazy w leczeniu uzupełniającym jest niepewny.

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych

ER — receptor estrogenowy (ang. *estrogen receptor*); GnRH — analogi gonadoliberyny; HER2 — receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); HR — receptor hormonalny (ang. *hormone receptor*); IA — inhibitory aromatazy; OFS — supresja czynności jajników (ang. *ovarian function suppression*); OS — przeżycie całkowite (ang. *overal survival*); RT — radioterapia;

4 Dostępne opcje terapeutyczne refundowane w Polsce

Aktualnie dostępne w Polsce i refundowane opcje terapeutyczne w leczeniu raka piersi (zgodnie z aktualnym Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r.) przedstawiono w Tab. 11. Zestawiono substancje wymienione w wytycznych krajowych lub zagranicznych stosowane w leczeniu hormonozależnego, HER2-ujemnego raka piersi dostępne w ramach wykazu leków dostępnych na receptę.

Tab. 11. Opcje terapeutyczne dostępne w Polsce i refundowane w leczeniu hormonozależnego, HER2-ujemnego raka piersi.

Substancja czynna	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją
Anastrozol*	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL
Eksemestan*	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL
Fulwestrant#	nowotwór złośliwy sutka	—
Goserelina*	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu
Letrozol*	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL
Medroksyprogesteron*	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy	—
Octan megestrolu*	Nowotwory złośliwe	—

Substancja czynna	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją
Tamoksyfen*#	Nowotwory złośliwe, nowotwór złośliwy sutka	—

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

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

ChPL — Charakterystyka Produktu Leczniczego;

Źródło: opracowanie na podstawie [Obwieszczenie MZ 2022]

5 Epidemiologia raka piersi

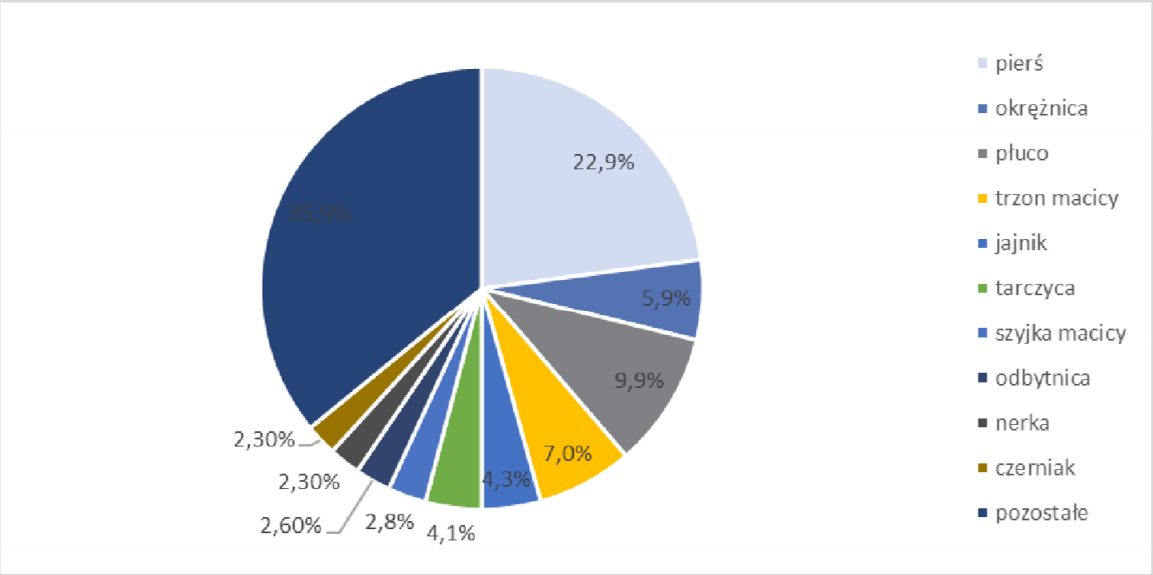
5.1 Zachorowalność i chorobowość

Rak piersi ogółem

Nowotwór piersi jest najczęściej występującym nowotworem na świecie - według danych GLOBOCAN w 2020 r. zdiagnozowano 2,26 mln nowych przypadków raka piersi, co stanowiło ok. 11,7% wszystkich rozpoznań nowotworów. U kobiet rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem i główną przyczyną zgonów z powodu raka [GLOBOCAN 2020].

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce — stanowił 23% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów w 2019 roku (por. Rys. 3). Ogółem w 2019 r. odnotowano 19 620 zachorowań na raka piersi u kobiet oraz 149 u mężczyzn [KRN ONLINE].

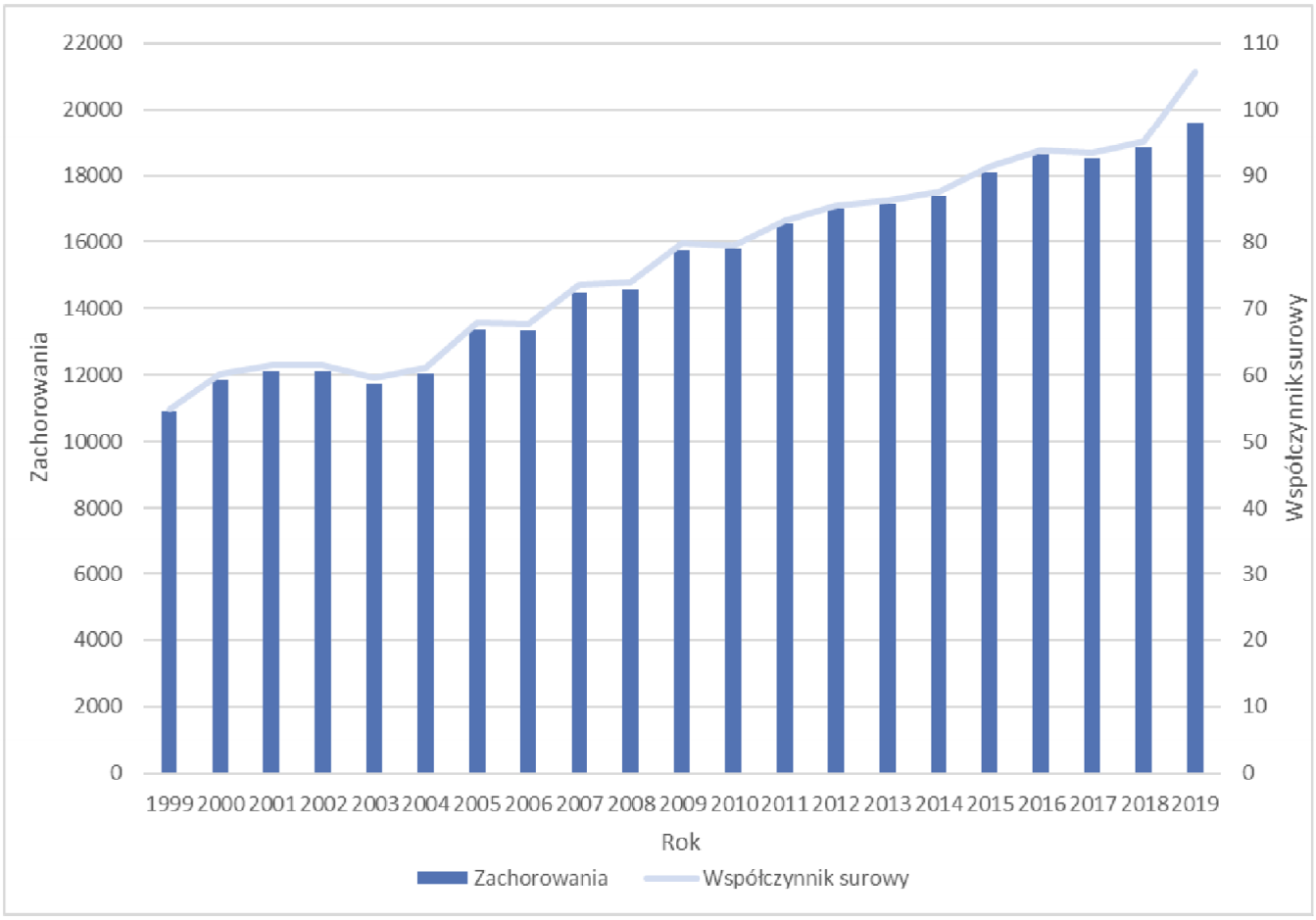
Rys. 3. Struktura rejestrowana zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w 2019 roku w Polsce.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

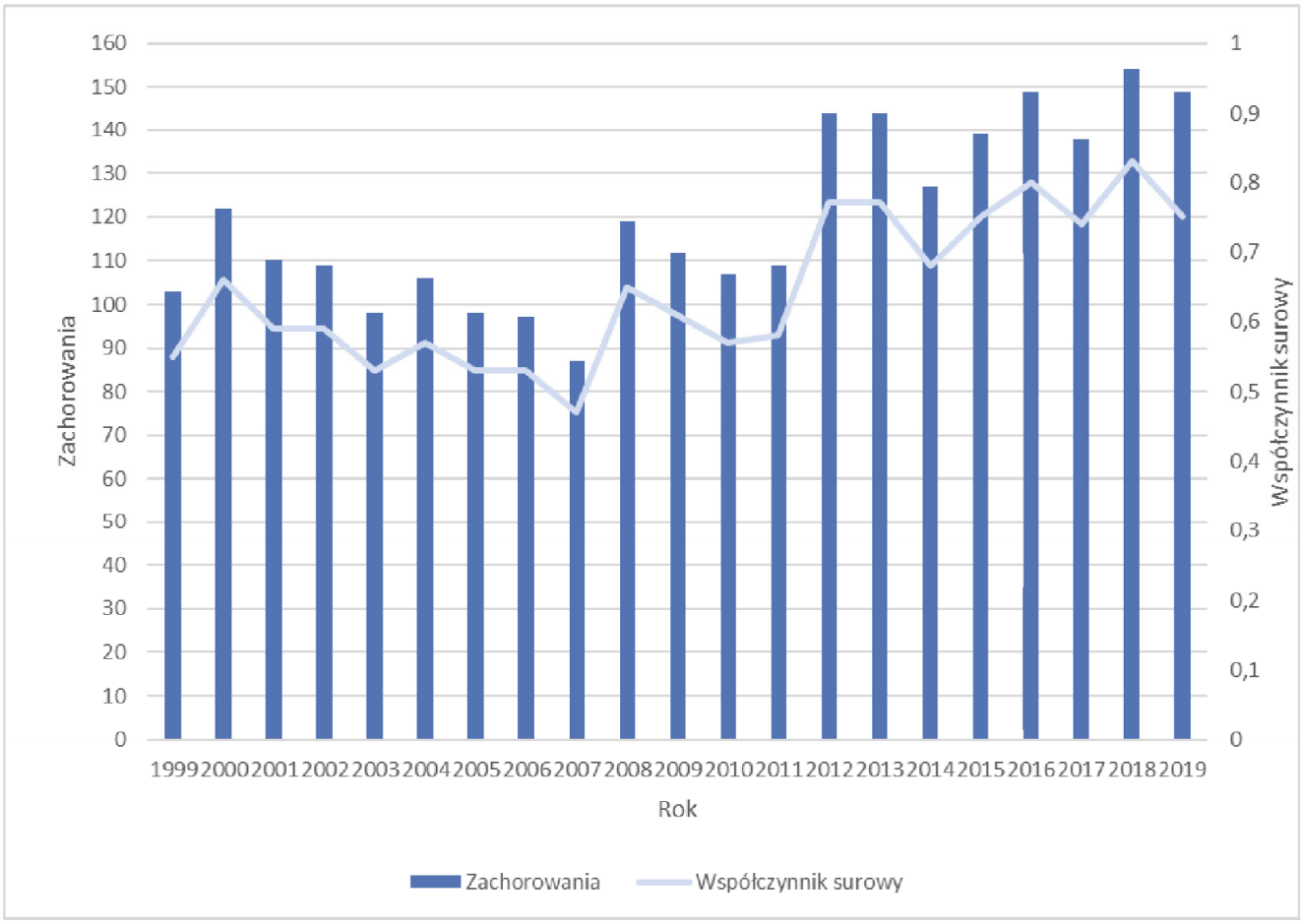
Analiza bezwzględnej liczby zachorowań oraz surowego współczynnika zachorowalności na raka piersi w Polsce w latach 1999-2019 wskazuje na trend rosnący u kobiet (por. Rys. 12.) oraz na brak wyraźnego trendu u mężczyzn (por. Rys. 5). W 2019 roku w populacji kobiet i mężczyzn odnotowano odpowiednio ponad 1,8 i 1,4 razy więcej nowo rozpoznanych przypadków raka piersi niż w 1999 roku [KRN ONLINE].

Rys. 4. Liczba zachorowań oraz współczynnik surowy zachorowalności na raka piersi wśród kobiet w Polsce w latach 1999-2019.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

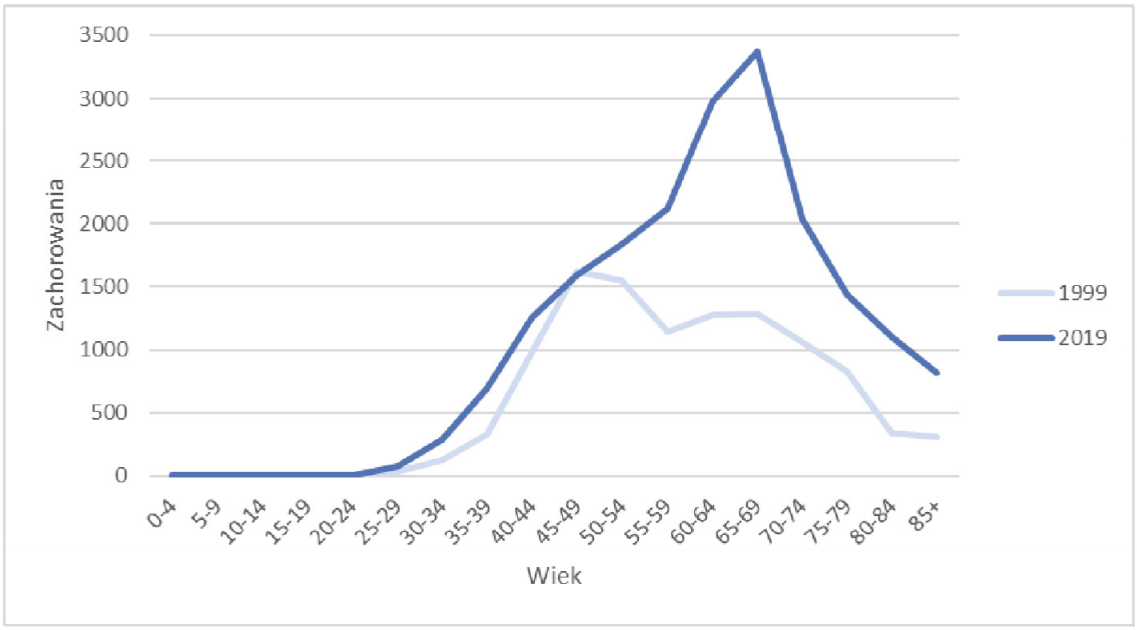
Rys. 5. Liczba zachorowań oraz współczynnik surowy zachorowalności na raka piersi wśród mężczyzn w Polsce w latach 1999-2019.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

Dane dotyczące zachorowalności na raka piersi w 2019 roku w Polsce wskazują, że nowotwór ten jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych wśród kobiet w wieku od 45 do 79 lat. Zachorowalność na raka piersi wzrasta liniowo z wiekiem między 25. a 69. rokiem życia, przy czym szczyt zachorowań przypada na wiek 65-69 lata. Powyżej 65-69. roku życia częstość zachorowań zmniejsza się [KRN ONLINE].

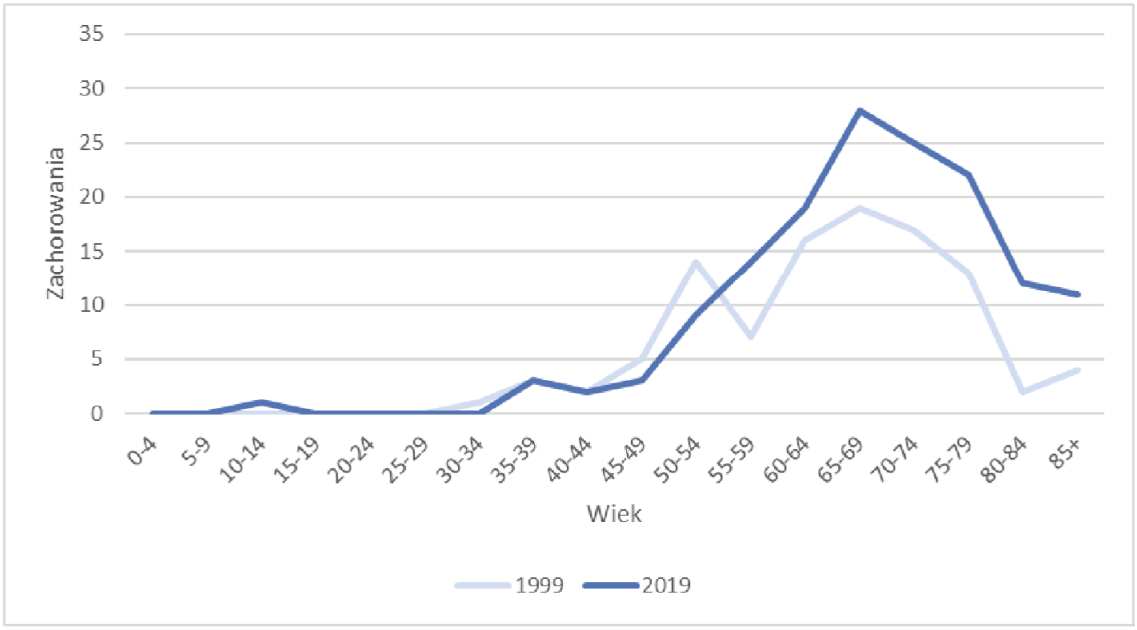
Rys. 6. Zachorowalność na raka piersi u kobiet w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2019 roku.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

Analiza danych w populacji mężczyzn wskazuje, że nowotwór ten stanowi poważny problem zdrowotny u mężczyzn w wieku od 60 do 79 lat. Między 45. a 79. rokiem życia następuje wzrost liczby zachorowań, szczyt przypada na wiek 65-69 lat, a następnie liczba zachorowań spada (por. Rys. 7) [KRN ONLINE].

Rys. 7. Zachorowalność na raka piersi u mężczyzn w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2019 roku.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

Wczesny rak piersi HR+, HER2-

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]

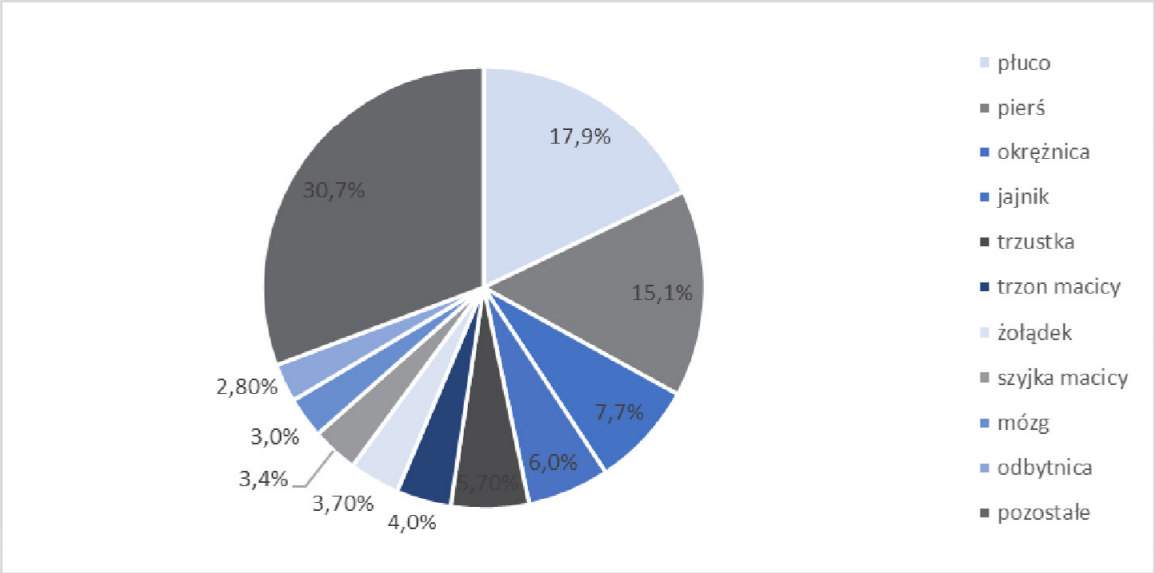
[redacted]

5.2 Śmiertelność

Rak piersi zajął piąte miejsce na świecie pod względem zgonu z powodu nowotworów (685 tys. przypadków) w 2020 r. Kobiety żyjące w krajach słabiej rozwiniętych mają o 17% wyższą śmiertelność w porównaniu z kobietami w krajach lepiej rozwiniętych (odpowiednio 15,0 i 12,8 na 100 tys.) [GLOBOCAN ONLINE].

Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że nowotwór złośliwy sutka w populacji kobiet stanowił drugą najczęściej występującą przyczynę zgonów (15,1%) na nowotwory złośliwe, zaraz po nowotworze płuc — por. Rys. 8. Ogółem w 2019 roku odnotowano 6 951 i 83 zgonów z powodu raka piersi, odpowiednio u kobiet i mężczyzn [KRN ONLINE].

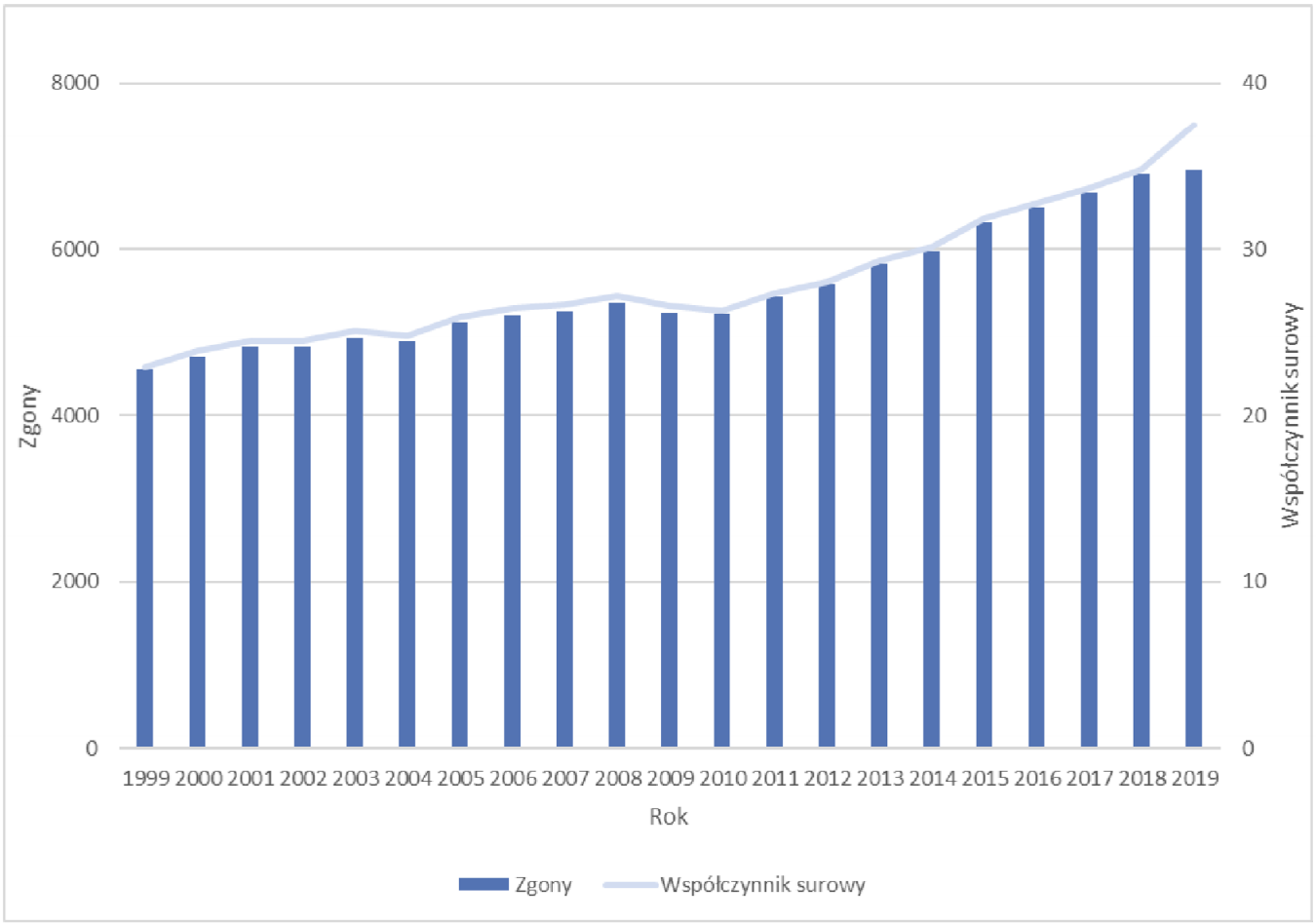
Rys. 8. Struktura rejestrowana zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet w 2019 roku w Polsce.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE].

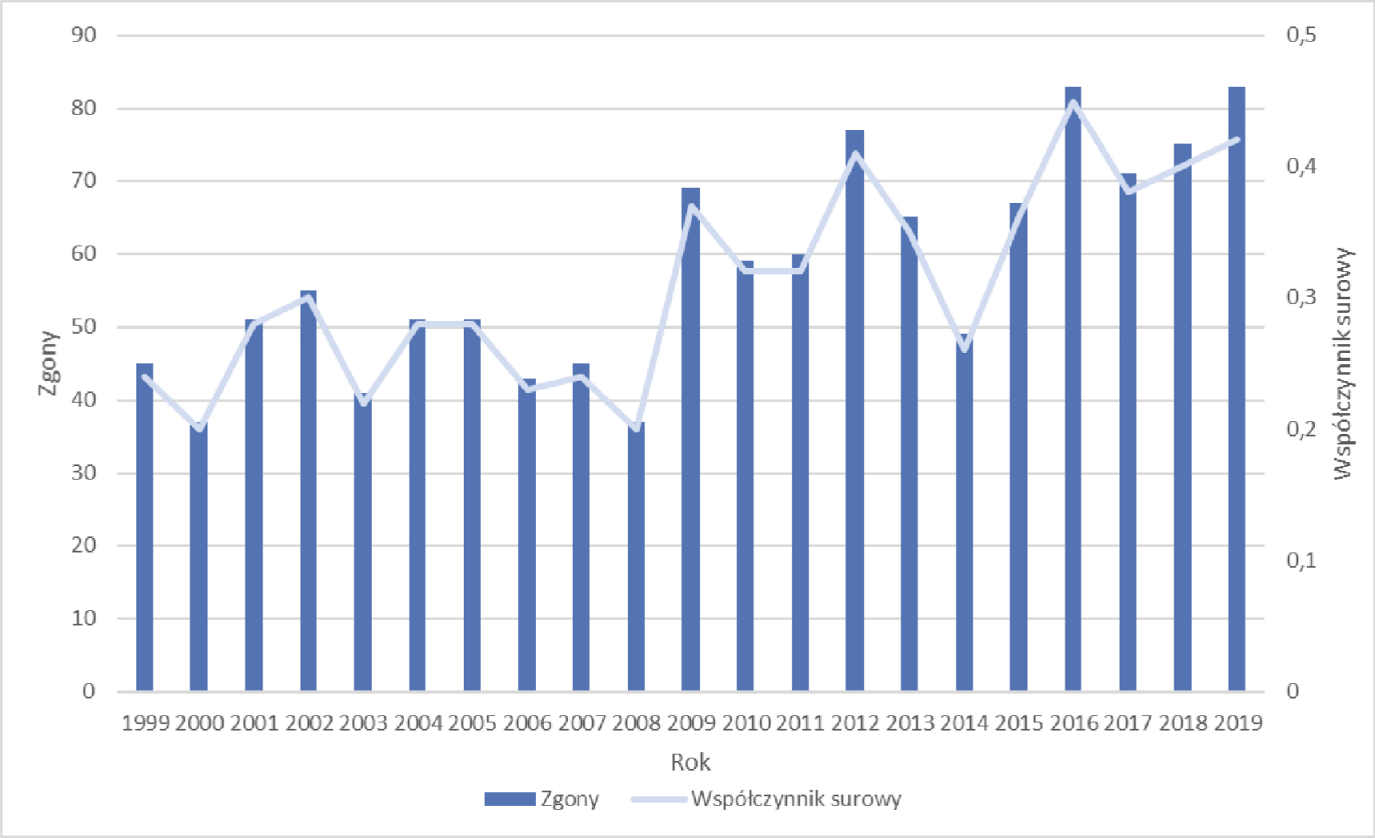
Analiza bezwzględnej liczby zgonów oraz surowego współczynnika umieralności z powodu raka piersi w Polsce w latach 1999-2019 wskazuje (podobnie jak w przypadku zapadalności) na trend rosnący u kobiet (por. Rys. 9) oraz na brak wyraźnego trendu u mężczyzn (por. Rys. 10). W 2019 roku w populacji kobiet i mężczyzn odnotowano odpowiednio ponad 1,5 i 1,8 razy więcej zgonów z powodu raka piersi niż w 1999 roku [KRN ONLINE].

Rys. 9. Liczba zgonów oraz współczynnik surowy umieralności z powodu raka piersi wśród kobiet w Polsce w latach 1999-2019.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

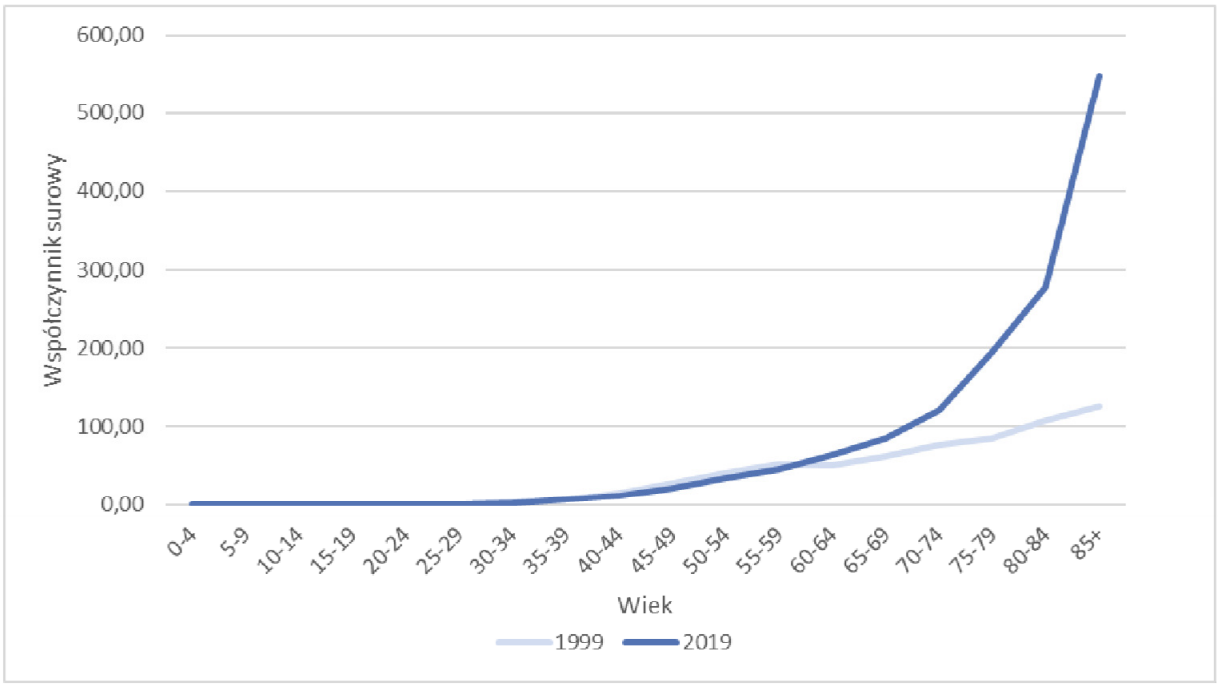
Rys. 10. Liczba zgonów oraz współczynnik surowy umieralności z powodu raka piersi wśród mężczyzn w Polsce w latach 1999-2019.



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

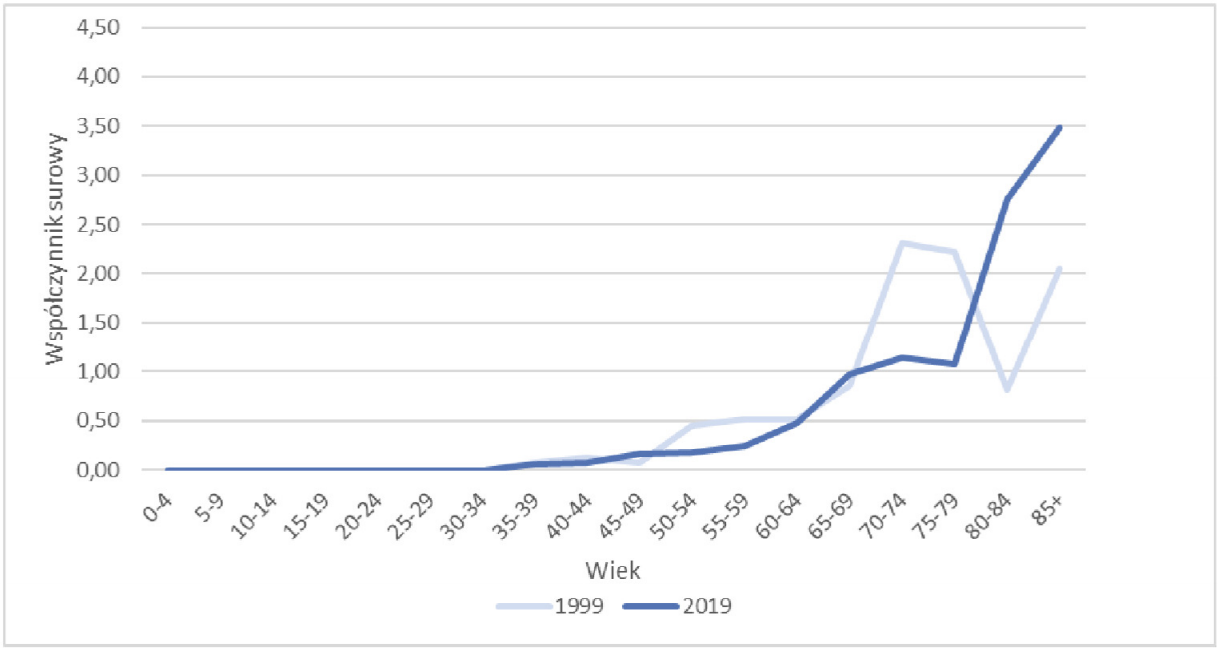
Zgodnie z danymi KRN, umieralność z powodu raka piersi wśród kobiet w 2019 roku w Polsce wzrastała wraz z wiekiem (por. Rys. 11). W przypadku mężczyzn dostępne dane wskazują na trend rosnący, a najwyższą umieralność z powodu raka piersi w 2019 roku zaobserwowano wśród chorych powyżej 80. roku życia (por. Rys. 12) [KRN ONLINE].

Rys. 11. Umieralność z powodu raka piersi wśród kobiet w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2019 roku (na podst. wartości surowego wskaźnika zgonów).



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

Rys. 12. Umieralność z powodu raka piersi wśród mężczyzn w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2019 roku (na podst. wartości surowego wskaźnika zgonów).



Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE]

5.3 Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Istotnym elementem oceny obciążenia społeczno-ekonomicznego związanego z leczeniem raka piersi w Polsce jest również identyfikacja kosztów ponoszonych na leczenie i opiekę nad chorym oraz próba określenia ich wielkości. Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), w 2020 roku odnotowano łącznie 25 188 hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego sutka (ICD-10: C50). Całkowity koszt tych hospitalizacji za rok 2020 wyniósł 150,5 mln PLN – por. Tab. 13. [NFZ 2022].

Tab. 13. Koszty hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C50 wg NFZ w 2016 roku.

JGP	Liczba hospitalizacji*	Średni koszt hospitalizacji (PLN)	Łączny koszt hospitalizacji (PLN)
J01 - Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją	895	10 971,48	9 819 474,60
J01G Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej	70	22 620,62	1 583 443,40
J01H Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera	490	11 282,15	5 528 253,50
J02 - Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi	13 490	8 186,96	110 442 090,40
J03E Duże zabiegi w obrębie piersi > 65 r.ż.	896	4 317,14	3 868 157,44
J03F Duże zabiegi w obrębie piersi < 66 r.ż.	1 345	3 033,81	4 080 474,45
J04 - Zabiegi rekonstrukcyjne piersi	725	5 062,87	3 670 580,75
J04G Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem tkanki własnej	51	8 440,94	430 487,94
J04H Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem protezy/ ekspandera	425	4 135,70	1 757 672,50
J05 - Średnia chirurgia piersi	277	300,40	83 210,80
J06 - Mała chirurgia piersi	532	290,55	154 572,60
J08 - Choroby piersi złośliwe	5 992	1 510,40	9 050 316,80
		Całkowity koszt	150 468 735,18

* liczba hospitalizacji z rozpoznaniem C50.X

Źródło: opracowano na podstawie [NFZ 2020]

Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) absencja chorobowa w 2021 r. z powodu nowotworu złośliwego sutka wyniosła łącznie 1 247 172 dni a liczba wydanych zaświadczeń lekarskich 57 200 [ZUS ONLINE].

Zidentyfikowano raport, w którym oszacowano koszty społeczne ponoszone w latach 2010-2014 w Polsce na leczenie chorych z rakiem piersi, rakiem szyjki macicy i rakiem jajnika. W przypadku kosztów bezpośrednich autorzy opracowania ograniczyli się do analizy danych

NFZ - ze względu na brak odpowiednich danych nie uwzględniono kosztów ponoszonych przez chorego, które zgodnie z wynikami innych badań stanowią istotne obciążenie dla budżetu gospodarstwa domowego. W ramach kosztów pośrednich uwzględniono przedwczesne zgony chorych, czasową i bezterminową niezdolność do pracy osób chorych oraz absenteizm i prezenteizm, zarówno chorych, jak i ich opiekunów. W obliczeniach pominięto koszty niemierzalne, związane z bólem i cierpieniem osób chorych i ich bliskich. Oszacowane koszty bezpośrednie i pośrednie (straty produkcji) związane z leczeniem raka piersi w Polsce w analizowanym okresie przedstawiono w Tab. 14., a konsekwencje dla sektora finansów publicznych przedstawiono w Tab. 15. [Nojszewska 2016].

Tab. 14. Koszty bezpośrednie i pośrednie (straty produkcji) związane z leczeniem raka piersi w Polsce w latach 2010-2014.

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

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

Źródło: opracowano na podstawie [Nojszewska 2016]

Tab. 15. Konsekwencje dla sektora finansów publicznych związane z leczeniem raka piersi w Polsce w latach 2010-2014.

Kategoria kosztów	Rok analizy				
	2010	2011	2012	2013	2014
Wydatki ZUS na świadczenia z ubezpieczeń społecznych związane z rakiem piersi (tys. PLN)					
Renty z tytułu niezdolności do pracy	147,1	145,7	141,7	155,0	126,0
Absencja chorobowa	42,8	47,1	51,6	56,7	59,8
Świadczenia rehabilitacyjne	16,6	24,5	36,7	39,8	44,6
Rehabilitacja lecznicza	1,0	1,4	1,8	2,6	3,2
Renty socjalne	0,2	0,2	0,3	0,4	0,8
Łączne wydatki związane z leczeniem raka piersi	207,6	218,8	232,0	254,4	234,3
Udział w całkowitych wydatkach na nowotwory	14,76%	14,89%	15,18%	15,20%	15,16%
Utracone dochody na skutek niewytworzonej produkcji (tys. PLN)					
Utracone wpływy z PIT	110,1	112,8	121,3	131,7	138,1
Utracone wpływy z CIT	51,7	51,5	53,4	53,9	53,7

Kategoria kosztów	Rok analizy				
	2010	2011	2012	2013	2014
Utracone wpływy z akcyzy	95,8	98,0	102,6	108,2	111,2
Utracone wpływy z VAT	187,0	196,0	203,1	211,8	216,0
Utracone wpływy z tytułu składek na ubezpieczenia społeczne	298,7	319,4	354,3	389,3	406,6
Utracone wpływy z tytułu składek na ubezpieczenia zdrowotne	95,5	97,7	103,5	110,6	115,0
Łącznie utracone dochody publiczne	743,4	777,6	834,7	894,9	925,6

Źródło: opracowano na podstawie [Nojszewska 2016]

6 Jakość życia chorych na raka piersi

Ból w chorobie nowotworowej jest trudnym do oceny i leczenia czynnikiem wpływającym na jakość życia. Problemem w leczeniu bólu jest nieadekwatny sposób jego pomiaru i oceny. Optymalny sposób jego oceny powinien obejmować ewaluację intensywności, charakterystykę, wpływ na codzienne funkcjonowanie i styl życia [Perroud 2016].

Oprócz najpoważniejszej konsekwencji zachorowania na raka piersi, jaką może być przedwczesny zgon, podkreślenia wymaga także ciężkość pozostałych następstw tej choroby. Eksperci (Konsultant Krajowy oraz Konsultant Wojewódzka) wśród głównych następstw raka piersi wskazują oprócz zgonu:

- niezdolność do samodzielnej egzystencji,
- niezdolność do pracy,
- przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba,
- obniżenie jakości życia [RDTL Nerlynx].

Do oceny jakości życia w raku piersi najczęściej stosowany jest kwestionariusz podstawowy EORTC QLQ-C30 (ang. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) i moduł dla chorych z rozpoznaniem raka piersi EORTC QLQ-BR 23 (ang. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Breast Cancer*). Moduł dla raka piersi EORTC QLQ-BR 23 powinien być stosowany razem z kwestionariuszem podstawowym EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 pozwala na ocenę subiektywnego funkcjonowania, objawów, ogólnego poczucia zdrowia i ogólnej jakości życia podczas leczenia onkologicznego. Pytania w kwestionariuszu dotyczą skal funkcjonowania fizycznego, w rolach życiowych (pracy), emocjonalnego, społecznego i poznawczego. Natomiast moduł EORTC QLQ-BR 23 przeznaczony jest do badania kobiet z rozpoznaniem raka piersi i zawiera skale dotyczące wyglądu ciała, funkcjonowanie seksualnego i satysfakcji seksualnej, przyszłości oraz skale objawów: działania niepożądane leczenia systemowego, objawy ze strony piersi, objawy ze strony ramienia i pojedyncze pytanie o utratę włosów [Ośmiałowska 2018].

Kobiety z wczesnym rakiem piersi mają obniżoną jakość życia w porównaniu z kobietami bez raka piersi [Wang 2018, Yu 2018]. W badaniu przekrojowym z 2018 r., przeprowadzonym w 12 prowincjach Chin w latach 2013-2014, jakość życia u pacjentek z rakiem piersi (stadia I-III: 91,1%; stadium IV: 8,9%) porównywano z pacjentkami ze zmianami przedrakowymi. Średni wynik EQ-5D (gdzie zero oznacza śmierć, a 1 oznacza najlepszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia) był istotnie niższy u chorych na raka piersi w porównaniu z chorymi ze zmianami przedrakowymi (odpowiednio 0,781 i 0,887, $p<0,001$) [Wang 2018].

Wczesny rak piersi wpływa również na niepełnosprawność pacjentów. Pogorszenie niepełnosprawność kończyn górnych, definiowane jako ograniczenie ruchomości barku, obrzęk limfatyczny i ból ramienia lub barku, wiąże się z gorszą jakością życia pacjentów [Chrischilles 2019]. Celem badania Buyukakincak 2014, była ocena jakości życia u chorych operowanych z powodu raka piersi we wczesnym okresie choroby oraz zbadanie jej związku z bólem, siłą uścisku dłoni, niepełnosprawnością i stanem emocjonalnym. Wyniki badania wykazały, że rehabilitacja pacjentek poddanych operacji raka piersi powinna koncentrować się na zmniejszeniu bólu barku i niepełnosprawności, poprawie stanu emocjonalnego i siły

uchwytu dłoni, ponieważ może przyczynić się do poprawy jakości życia tych pacjentów [Buyukakincak 2014].

7 Populacja docelowa

7.1 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla preparatu Verzenios, abemacyklib wskazany jest:

- w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi HR-dodatniego i HER2-ujemnego, z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią,
- w leczeniu kobiet z HR-dodatnim HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku piersi, w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną. W przypadku kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon lutenizujący (LHRH) [CHPL Verzenios].

Proponowany Program Lekowy dla wnioskowanej interwencji: „Leczenie abemacyklibem chorych na wczesnego raka piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu" obejmuje leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) pacjentów, u których rozpoznano histologicznie raka piersi wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji HER2, wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, po przebytym leczeniu chirurgicznym o założeniu radykalnym polegającym na:

a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia limfadenektomii, lub
b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające).

Jako wysokie ryzyko nawrotu rozumiane jest:

- ≥ 4 zajęte pachowe węzły chłonne,

albo

- 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów:
    - średnica guza ≥ 5 cm,
    - stopień złośliwości histologicznej 3.

Populacja w proponowanym Programie Lekowym stanowi populację wnioskowaną i jest zgodna z tą przedstawioną w ChPL dla preparatu Verzenios dla pacjentów w leczeniu uzupełniającym.

8 Interwencja – Verzenios (abemacyklib)

8.1 Charakterystyka interwencji

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

Tab. 16. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa międzynarodowa (INN)	abemaciclib
Opatentowane nazwy handlowe	Verzenios
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EF03

Postać	Tabletki powlekane:
	• 50 mg (numer GTIN: 05014602500979):
	  ○ 70 tabl.,
	• 100 mg (numer GTIN: 05014602500986):
	  ○ 70 tabl.,
	• 150 mg: (numer GTIN: 05014602500993):
	  ○ 70 tabl.,

Substancja czynna	abemaciclibum
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	27.09.2018
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holandia

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

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

8.2 Mechanizm działania

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

8.3 Zarejestrowane wskazania

Verzenios w skojarzeniu z hormonoterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji HER2, z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu.

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

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

8.4 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

8.4.1 Verzenios stosowany w skojarzeniu z terapią hormonalną

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

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

W przypadku raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania, Verzenios należy przyjmować nieprzerwanie przez dwa lata lub do czasu nawrotu choroby albo wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności.

W przypadku zaawansowanego rak piersi lub rak piersi z przerzutami, Verzenios powinien być przyjmowany nieprzerwanie, dopóki leczenie przynosi pacjentce korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności [CHPL Verzenios].

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

8.4.2 Modyfikacja dawki

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

Tab. 17. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w przypadku działań niepożądanych.

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

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

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

Tab. 18. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku objawów toksyczności hematologicznej.

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

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

#ANC: Stopnia 1: ANC < DGN - 1500/mm^3; Stopnia 2: ANC 1000 - <1500/mm^3; Stopnia 3: ANC 500 - <1000/mm^3; Stopnia 4: ANC <500/mm^3.

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

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

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

Tab. 19. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku biegunki.

Objawy toksyczności*	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1.	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Stopnia 2.	Jeśli w ciągu 24 godzin objawy toksyczności nie zmniejszą się do stopnia 1. lub mniejszego, należy wstrzymać dawkowanie do czasu ich ustąpienia. Zmniejszenie dawki nie jest konieczne.
Stopnia 2. utrzymujące się lub nawracające po wznowieniu podawania tej samej dawki, pomimo zastosowania leków wspomagających w dawkach maksymalnych	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego. Wznowić podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Stopnia 3. lub 4., albo wymagające hospitalizacji	

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

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

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

Tab. 20. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz.

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

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

GGN — górna granica normy

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

Tab. 21. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku choroby śródmiąższowej płuc (ChŚP)/zapalenia płuc.

Objawy toksyczności*	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1. lub 2.	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Przewlekłe lub nawracające objawy toksyczności stopnia 2. nieustępujące pomimo stosowania maksymalnego leczenia wspomagającego w ciągu 7 dni do poziomu wyjściowego lub do stopnia 1.	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego. Wznowić podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Stopnia 3. lub 4.	Zakończyć leczenie abemacyklibem.

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

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

Tab. 22. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku wystąpienia żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

Objawy toksyczności*	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania	
Wszystkich stopni (1, 2, 3 lub 4)	Należy wstrzymać dawkowanie i leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Leczenie abemacyklibem można wznowić, gdy pacjent jest w stabilnym stanie klinicznym.
Zaawansowany rak piersi lub rak piersi z przerzutami	
Stopnia 1. lub 2.	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Stopnia 3. lub 4.	Należy wstrzymać dawkowanie i leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Leczenie abemacyklibem można wznowić, gdy pacjent jest w stabilnym stanie klinicznym.

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

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

Tab. 23. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku objawów toksyczności niehematologicznej (z wyjątkiem biegunki, zwiększenia aktywności aminotransferaz, i choroby śródmiąższowej płuc (ChŚP)/zapalenia płuc i żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych).

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

Objawy toksyczności*	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania

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

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

8.4.3 Inhibitory CYP3A4

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

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

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

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

8.4.4 Szczególne grupy pacjentów

Pacjentki w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Dane nie są dostępne [CHPL Verzenios].

8.5 Przeciwwskazania

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

- kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna uwodniona, sodu stearylofumaran;
- alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, makrogol, talk, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony [CHPL Verzenios].

8.6 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Neutropenia

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

Zakażenia lub zarażenia pasożytnicze

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

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłoszono u pacjentek leczonych abemacyklibem stosowanym łącznie z terapią hormonalną. Należy monitorować pacjentki w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej, a w razie ich wystąpienia zastosować odpowiednie leczenie. W zależności od stopnia zaawansowania ŻChZZ, abemacyklib może wymagać modyfikacji dawki [CHPL Verzenios].

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

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

Biegunka

Biegunka jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym. We wszystkich badaniach klinicznych mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia po raz pierwszy biegunki, wynosiła około 6-8 dni, a mediana czasu trwania biegunki wynosiła 79 do 12 dni (stopnia 2.) i 56 do 8 dni (stopnia 3.). Biegunce może towarzyszyć odwodnienie. Po pojawieniu się pierwszych objawów biegunki należy rozpocząć u pacjentki stosowanie leków

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

Choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP)/zapalenie płuc

U pacjentów otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki ChŚP/zapalenia płuc. Należy monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów wskazujących na ChŚP/zapalenie płuc i zastosować odpowiednie leczenie. W zależności od stopnia nasilenia ChŚP/zapalenia płuc może być konieczna modyfikacja dawki abemacyklibu. U pacjentów z ChŚP/zapaleniem płuc o nasileniu stopnia 3. lub 4. należy na stałe odstawić abemacyklib [CHPL Verzenios].

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4

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

Masywny rozsiew z zajęciem narządów miąższowych

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

Laktoza

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

Sód

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

8.7 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

8.7.1 Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę abemacyklibu

Inhibitory CYP3A4

Abemacyklib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 [CHPL Verzenios].

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

Należy unikać stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 jednocześnie z abemacyklibem. W razie konieczności jednoczesnego podania silnych inhibitorów CYP3A4 należy zmniejszyć

dawkę abemacyklibu (patrz punkt 4.2), a następnie uważnie monitorować pod kątem objawów toksyczności. Do przykładowych, lecz nie wyłącznych silnych inhibitorów CYP3A4 zalicza się klarytromycynę, itrakonazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, posakonazol i worykonazol. Należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego [CHPL Verzenios].

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

Induktory CYP3A4

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

8.7.2 Wpływ abemacyklibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

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

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

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

Obecnie nie wiadomo, czy abemacyklib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych o działaniu systemowym [CHPL Verzenios].

8.8 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie jest znany wpływ stosowania abemacyklibu na płodność u ludzi. Chociaż nie odnotowano wpływu na płodność u samców szczurów, cytotoksyczny wpływ na męski układ rozrodczy u myszy, szczurów i psów wskazuje na to, że abemacyklib może powodować zaburzenia płodności u osobników płci męskiej. Nie zaobserwowano niepożądanego wpływu na żeński układ rozrodczy u myszy, szczurów lub psów ani na płodność u samic i wczesny okres rozwoju zarodkowego u szczurów [CHPL Verzenios].

8.9 Działania niepożądane

8.9.1 Zestawienie działań niepożądanych

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są biegunka, zakażenia, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmęczenie, nudności, wymioty, łysienie i zmniejszenie apetytu [CHPL Verzenios].

Wśród najczęstszych działań niepożądanych, zdarzenia stopnia ≥3 stanowiły mniej niż 5%, z wyjątkiem neutropenii, leukopenii i biegunki [CHPL Verzenios].

Działania niepożądane w Tab. 24. wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Klasyfikacja częstości występowania jest następująca:

- bardzo często (≥1/10),
- często (≥1/100 do <1/10),
- niezbyt często (≥1/1000 do <1/100),
- rzadko (≥1/10 000 do <1/1000),
- bardzo rzadko (<1/10 000),

- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tab. 24. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach fazy III dotyczących stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią* (N = 3559)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia[#]		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Leukopenia Niedokrwistość Trombocytopenia Limfopenia[$]		Neutropenia z gorączką[%]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia (apetytu)		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy^ Zaburzenia smaku[€] Zawroty głowy[€]		
Zaburzenia oka		Zwiększone wydzielanie łez	
Zaburzenia naczyniowe		Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa[α]	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc[¥]	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Wymioty Nudności Zapalenie jamy ustnej^	Niestrawność^	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie[€] Świąd[€] Wysypka[€]	Zaburzenia paznokci^ Suchość skóry [β]	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Osłabienie mięśni [β]	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Gorączka [β]		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej[€]		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej[€]		

* Abemacyklib w skojarzeniu z anastrozolem, letrozolem, eksemestanem, tamoksyfenem lub fulwestrantem.

[#]Zakażenia obejmują wszystkie terminy zalecane dla kategorii „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze" klasyfikacji układów i narządów.

[$] Występujące często w przypadku raka piersi z przerzutami (MONARCH 2 i MONARCH 3), bardzo często w przypadku wczesnej postaci raka piersi (monarchE).

[%] Uważane za działania niepożądane leku tylko w przypadku raka piersi z przerzutami (MONARCH 2 i MONARCH 3).

[^] Uważane za działania niepożądane leku tylko w przypadku wczesnej postaci raka piersi (monarchE).

[€] Występujące często w przypadku wczesnej postaci raka piersi (monarchE), bardzo często w przypadku raka piersi z przerzutami (MONARCH 2 i MONARCH 3).

[α]Do żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych zalicza się zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną, zakrzepicę zatok żylnych mózgu, zakrzepicę żyły podobojczykowej, zakrzepicę żyły pachowej, zakrzepicę żyły głównej dolnej i zakrzepicę żył miednicy.

[¥] Śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc w przypadku wczesnej postaci raka piersi obejmuje wszystkie zgłoszone terminy zalecane wg terminologii szczegółowej MedDRA dla śródmiąższowej choroby płuc. W przypadku raka piersi w stadium przerzutów zalecane terminy obejmują śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc, organizujące się zapalenie płuc, zwłóknienie płuc i zarostowe zapalenie oskrzelików.

[β] Uważane za działania niepożądane leku tylko w przypadku raka piersi z przerzutami (MONARCH 2 i MONARCH 3).

Źródło: opracowanie na podstawie [CHPL Verzenios]

8.9.2 Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

Neutropenię zgłaszano często we wszystkich badaniach. W badaniu monarchE neutropenię zgłoszono u 45,8% pacjentów. Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4. (wykryte w badaniach laboratoryjnych) zgłoszono u 19,1% pacjentów otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną, przy czym mediana czasu upływającego do momentu jego wystąpienia wynosiła 30 dni, a mediana czasu upływającego do momentu jego ustąpienia wynosiła 16 dni. Neutropenię z gorączką zgłoszono u 0,3% pacjentów. W badaniach MONARCH 2 i MONARCH 3 neutropenię zgłoszono u (45,1%) pacjentek. Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4. (wykryte w badaniach laboratoryjnych) zgłoszono u 28,2% pacjentek otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia neutropenii stopnia 3. lub 4., wynosiła od 29 do 33 dni, a mediana czasu upływającego do chwili jej ustąpienia wynosiła od 11 do 15 dni. Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u 0,9% pacjentów. U pacjentek, u których wystąpi neutropenia stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki [CHPL Verzenios].

Biegunka

Biegunka była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Częstość jej występowania była największa w pierwszym miesiącu leczenia abemacyklibem i mniejsza w okresie

późniejszym. W badaniu monarchE mediana czasu upływającego do momentu wystąpienia pierwszego epizodu biegunki dowolnego stopnia wyniosła 8 dni. Mediana czasu utrzymywania się biegunki stopnia 2. wynosiła 7 dni, a biegunki stopnia 3. wynosiła 5 dni. W badaniach MONARCH 2 i MONARCH 3 mediana czasu upływającego do momentu wystąpienia pierwszego epizodu biegunki dowolnego stopnia wyniosła około 6 do 8 dni. Mediana czasu trwania biegunki stopnia 2.wynosiła 9 do 12 dni, a biegunki stopnia 3. 6 do 8 dni. Nasilenie biegunki zmniejszało się do poziomu wyjściowego lub do niższego stopnia po zastosowaniu leczenia wspomagającego, na przykład loperamidu i (lub) po modyfikacji dawki [CHPL Verzenios].

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

W badaniu monarchE często zgłaszano podwyższenie aktywności ALT i AST (odpowiednio 12,3% i 11,8%) u pacjentów otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną. Podwyższenie aktywności ALT lub AST stopnia 3. lub 4. (wykryte w badaniach laboratoryjnych) zgłoszono odpowiednio u 2,6% i 1,6% pacjentów. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia wzrostu aktywności ALT stopnia 3. lub 4., wynosiła 118 dni, a mediana czasu upływającego do chwili jego ustąpienia wynosiła 14,5 dnia. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia wzrostu aktywności AST stopnia 3. lub 4., wynosiła 90,5 dnia, a mediana czasu upływającego do chwili jego ustąpienia wynosiła 11 dni. W badaniach MONARCH 2 i MONARCH 3 często zgłaszano podwyższenie aktywności ALT i AST (odpowiednio 15,1% i 14,2%) u pacjentek otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem. Zwiększenie aktywności ALT lub AST stopnia 3. lub 4. (wykryte w badaniach laboratoryjnych) zgłoszono u 6,1% i 4,2% pacjentek. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia zwiększenia aktywności ALT stopnia 3. lub 4., wynosiła od 57 do 61 dni, a mediana czasu upływającego do chwili jego ustąpienia wynosiła 14 dni. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia wzrostu aktywności AST stopnia 3. lub 4., wynosiła od 71 do 185 dni, a mediana czasu upływającego do chwili jego ustąpienia wynosiła od 13 do 15 dni. U pacjentek, u których wystąpi zwiększenie aktywności ALT lub AST stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki [CHPL Verzenios].

Kreatynina

Chociaż nie jest to działanie niepożądane, wykazano, że abemacyklib powoduje zwiększenie stężenia kreatyniny. W badaniu monarchE u 99,3% pacjentów nastąpił wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (wykryty w badaniach laboratoryjnych), a u 0,5% spośród tych pacjentów stwierdzono wzrost stężenia stopnia 3. lub 4. Wśród pacjentów otrzymujących tylko terapię hormonalną wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (wszystkich stopni w badaniach laboratoryjnych) zgłosiło 91,0% osób. W badaniach MONARCH 2 i MONARCH 3 u 98,3% pacjentek nastąpił wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (wykryty w badaniach laboratoryjnych), a u 1,9% spośród tych pacjentek stwierdzono wzrost stężenia stopnia 3. lub 4. Wśród pacjentek otrzymujących tylko inhibitor aromatazy lub fulwestrant, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (wszystkich stopni w badaniach laboratoryjnych) zgłosiło 78,4% osób. Wykazano, że abemacyklib powoduje zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy w wyniku zahamowania aktywności transporterów wydzielania kanalikowego w nerkach bez pogorszenia czynności kłębuszków nerkowych (na podstawie oceny klirensu joheksolu). W badaniach klinicznych zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy występowało w pierwszym miesiącu podawania abemacyklibu, utrzymywało się na stałym podwyższonym poziomie przez cały okres leczenia i ustępowało po zaprzestaniu leczenia, przy czym nie towarzyszyły mu zmiany markerów czynności nerek, takich jak azot

mocznikowy we krwi (BUN), cystatyna C lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej wyliczony na podstawie stężenia cystatyny C [CHPL Verzenios].

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Przedawkowanie

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

8.10 Warunki refundacji dla Verzenios

Niniejszy wniosek zakłada finansowanie produktu leczniczego zawierającego abemacyklib w ramach Programu Lekowego „Leczenie abemacyklibem chorych na wczesnego raka piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu”

Tab. 25. Warunki refundacji dla abemacyklibu.

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program Lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	1210.0, Abemacyklib
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK

ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; PLN — polski złoty.

8.11 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Zgodnie z zapisami art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny stosowany w tym samym wskazaniu lub o tym samym przeznaczeniu lub o podobnej skuteczności do leków, które są refundowane w istniejącej grupie limitowej [Ustawa refundacyjna 2011].

W związku z powyższym oraz z uwagi na fakt, iż wnioskodawca wnosi o dodanie nowego wskazania dla produktu leczniczego — abemacyklib (Verzenios), który obecnie jest refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1210.0, Abemacyklib” w katalogu B. „Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego”, założono, iż po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej lek pozostanie w dotychczasowej grupie limitowej, przy odpłatności dla pacjenta na poziomie 0 PLN.

[redacted]

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

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą okoliczności związane z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [Ustawa refundacyjna 2011]. Analiza kliniczna dołączona do wniosku wykazała wyższość abemacyklibu (Verzenios) stosowanego w skojarzeniu z hormonoterapią w porównaniu do hormonoterapii [AKL Verzenios 2022].

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN [Ustawa refundacyjna 2011]. W związku z powyższym, abemacyklib kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

[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]

8.12 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Produkt leczniczy Verzenios (abemacyklib) był przedmiotem obrad Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce przedstawiono poniżej.

Tab. 28. Wcześniejsze stanowiska i rekomendacje Agencji dotyczące terapii abemacyklibem w leczeniu raka piersi.

Nr i data wydania	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2019 z dnia 18 listopada 2019 r. w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)", (…) w skojarzeniu z fulwestrantem. **Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 101/2019 z dnia 20 listopada 2019 r.**	**Stanowisko:** Rada Przejrzystości uznaje za **zasadne** objęcie refundacją produktów leczniczych: • Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 50 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500979, • Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 100 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500986, • Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 150 mg, 70 szt., kod EAN: 0501460250099, w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)", gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem, w ramach w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia jego ceny.	**Rekomendacja:** Prezes Agencji **rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem we wskazaniu: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)" pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2019 z dnia 18 listopada 2019 r. w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)", (…) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy. **Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 102/2019 z dnia 20 listopada 2019 r.**	Rada Przejrzystości uznaje za **zasadne** objęcie refundacją produktów leczniczych: • Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 50 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500979, • Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 100 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500986, • Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 150 mg, 70 szt., kod EAN: 0501460250099, w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)", gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie pod warunkiem obniżenia jego ceny.	**Rekomendacja:** Prezes Agencji **rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy we wskazaniu: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)" pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

8.13 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji dotyczących leczenia uzupełniającego na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kanada - http://www.cadth.ca

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

Tab. 29. Rekomendacje refundacyjne dla abemacyklibu (Verzenios) w leczeniu uzupełniającym, stan na 09.03.2022

Instytucja, data	Rekomendacja	Komentarz
NICE, 2022	Prace w toku.	–
CADTH, 2019	Prace w toku.	–

9 Komparatory

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

9.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. ocenianą interwencję należy porównać z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych — z innymi technologiami opcjonalnymi; [Rozporządzenie MZ]. Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) *„komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”* [AOTMiT 2016].

Analizowany problem decyzyjny dotyczy **leczenia uzupełniającego (pooperacyjnego) chorych na HR-dodatniego HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu,** z wykorzystaniem abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi (por. rozdz. 3) **leczeniem pierwszego wyboru w rozważanym wskazaniu jest hormonoterapia: tamoksyfen, anastrozol, letrozol oraz eksemestan.** Sposób hormonoterapii u kobiet przed i po menopauzie jest podobny, z tą różnicą, że w przypadku kobiet przed menopauzą wymagane jest wprowadzenie skutecznej supresji jajników.

W odniesieniu do chemioterapii, należy zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznymi (NCCN 2022) **uzupełniająca chemioterapia zalecana jest na etapie przed wdrożeniem uzupełniającej terapii hormonalnej, a więc we wcześniejszej linii leczenia, tym samym nie stanowi komparatora dla wnioskowanej interwencji.** Znajduje to również odzwierciedlenie w projekcie badania monarchE, które dopuszczało uprzednie stosowanie chemioterapii, przed zastosowaniem skojarzenia ABE+HT lub HT.

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia na 1 marca 2022 r. w leczeniu uzupełniającym wczesnego hormonozależnego raka piersi refundowane są wymienione leki:

- tamoksyfen (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe; **Nowotwór złośliwy sutka**),
- anastrozol (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, **Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii),**
- letrozol (zakres wskazań objętych refundacją Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, **Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii).**

Eksemestan refundowany jest w raku piersi dopiero w II rzucie hormonoterapii oraz w hormonozależnym i HER2-ujemnym raku piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu **zaawansowanego** nowotworu. W związku z tym przyjęto, że nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty jako główne komparatory dla wnioskowanej interwencji wybrano tamoksyfen, anastrozol oraz letrozol.

9.2 Tamoksyfen

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

Tab. 30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamoxifen Sandoz®.

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

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Tamoxifen Sandoz]

9.2.1 Mechanizm działania

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

9.2.2 Zarejestrowane wskazania

Tamoksyfen zarejestrowany jest w leczeniu [ChPL Tamoxifen Sandoz]:

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

9.2.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

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

Dzieci

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

9.2.4 Przeciwwskazania

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

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

9.2.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

Badania kliniczne, w których stosowano tamoksyfen w leczeniu raka piersi, wykazały przypadki rozwoju drugiego raka pierwotnego w miejscu innym niż endometrium i druga pierś. Nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem tamoksyfenu ani klinicznej istotności tej obserwacji [ChPL Tamoxifen Sandoz].

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

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

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

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

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

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

Dzieci

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

9.2.6 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9.2.7 Ciąża i laktacja

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

9.2.8 Działania niepożądane

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

Tab. 31. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia tamoksyfenem (Tamoxifen Sandoz®).

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

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

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

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Tamoxifen Sandoz]

9.3 Anastrozol

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

Tab. 32. Charakterystyka Produktu Leczniczego Anastrozol Bluefish®.

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

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Anastrozol Bluefish]

9.3.1 Mechanizm działania

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

9.3.2 Zarejestrowane wskazania

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

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

9.3.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Dorosłe pacjentki, w tym w podeszłym wieku:

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

Dzieci:

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

Zaburzenia czynności nerek:

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

Zaburzenia czynności wątroby:

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

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

9.3.4 Przeciwwskazania

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

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

9.3.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

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

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

9.3.6 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

9.3.7 Ciąża i laktacja

Ciąża

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

Laktacja

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

9.3.8 Działania niepożądane

Mogą wystąpić następujące działania niepożądane z podaną poniżej częstością występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (≤1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tab. 33. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia anastrozolem (Anastrozol Bluefish®).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu	bardzo często

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

* częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

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

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Anastrozol Bluefish]

9.4 Letrozol

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

Tab. 34. Charakterystyka Produktu Leczniczego Letrozole Bluefish®.

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

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Letrozole Bluefish].

9.4.1 Mechanizm działania

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

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

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

Letrozol wykazuje dużą specyficzność w hamowaniu aktywności aromatazy. Nie zaobserwowano zaburzenia nadnerczowej produkcji steroidów. Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian stężenia kortyzolu, aldosteronu, 11-deoksykortyzolu, 17-hydroksy-progesteronu i ACTH w osoczu lub aktywności reniny w osoczu wśród pacjentek po menopauzie leczonych dawką dobową letrozolu od 0,1 do 5 mg. Test stymulacji ACTH

wykonany po 6 i 12 tygodniach leczenia dawkami dobowymi 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2,5 i 5 mg nie wskazywał jakiekolwiek zmniejszania wytwarzania aldosteronu lub kortyzolu. W związku z tym nie jest konieczna suplementacja glikokortykosteroidów i mineralkortykosteroidów [ChPL Letrozole Bluefish].

Nie stwierdzono zmian stężenia androgenów (androstenedionu i testosteronu) w osoczu, u zdrowych kobiet po menopauzie, po podaniu pojedynczych dawek 0,1, 0,5 i 2,5 mg letrozolu ani zmian stężenia androstenedionu w osoczu wśród pacjentek po menopauzie leczonych dawkami dobowymi od 0,1 to 5 mg leku, co wskazuje na to, że blokada biosyntezy estrogenów nie prowadzi do kumulacji prekursorów androgenów. U pacjentek letrozol nie zmienia stężeń LH i FSH w osoczu ani czynności tarczycy ocenianej na podstawie oznaczeń TSH i T_4 oraz testu wychwytu T_3 [ChPL Letrozole Bluefish].

9.4.2 Zarejestrowane wskazania

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

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

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

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

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

9.4.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku

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

Dzieci

Nie dotyczy [ChPL Letrozole Bluefish].

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek

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

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

9.4.4 Przeciwwskazania

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

9.4.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

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

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

9.4.6 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania kliniczne nad interakcjami z cymetydyną i warfaryną wykazały, że podawanie letrozolu równocześnie z tymi lekami nie powoduje wystąpienia istotnych klinicznie interakcji leków. Ponadto, przegląd baz danych z badań klinicznych wykazał brak dowodów,

które świadczyłyby o istnieniu istotnych klinicznie interakcji z innymi, powszechnie przepisywanymi lekami [ChPL Letrozole Bluefish].

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

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

9.4.7 Ciąża i laktacja

Kobiety w okresie okołomenopauzalnym lub rozrodczym

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

Ciąża

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

Laktacja

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

9.4.8 Działania niepożądane

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

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

Po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem, na podstawie mediany czasu obserwacji 28 miesięcy, następujące zdarzenia niepożądane, niezależnie od związku przyczynowego, stwierdzono istotnie częściej w grupie przyjmującej letrozol niż placebo: uderzenia gorąca (50,7% w porównaniu do 44,3%), bóle stawowe/zapalenie stawów (28,5% w porównaniu do 23,2%) i bóle mięśniowe (10,2% w porównaniu do 7,0%). Większość tych

zdarzeń niepożądanych obserwowano w pierwszym roku leczenia. Stwierdzono nieistotne statystycznie zwiększenie częstości występowania osteoporozy i złamań kostnych u pacjentek leczonych letrozolem w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo (odpowiednio 7,5% w porównaniu do 6,3% i 6,7% w porównaniu do 5,9%) [ChPL Letrozole Bluefish].

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

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

Następujące działania niepożądane (wymienione w Tab. 35.) zgłaszane były w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu letrozolu do obrotu. Reakcje niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości występowania (najczęstsze działania wymieniono w pierwszej kolejności). Zastosowano następującą skalę [ChPL Letrozole Bluefish]:

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

Tab. 35. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia letrozolem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia układu moczowego	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Ból nowotworowy (nie dotyczy leczenia uzupełniającego i przedłużenia leczenia uzupełniającego)	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, zwiększenie łaknienia, hipercholesterolemia	Często
	Obrzęk ogólny	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Często
	Lęk, w tym nerwowość, drażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Często
	Senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, nieprawidłowe odczuwanie bodźców, w tym parestezje i niedoczulica, zaburzenia smaku, udar naczyniowo-mózgowy	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaćma, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatania serca, tachykardia	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowe zapalenie żył, w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i głębokich, nadciśnienie tętnicze, niedokrwienne incydenty sercowe	Niezbyt często
	Zator płuc, zakrzepica tętnicza, udar niedokrwienny mózgu	Rzadko
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, niestrawność, zaparcia, biegunka	Często
	Bóle brzucha, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość w jamie ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Niezbyt często
	Zapalenie wątroby	Nieznane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zwiększona potliwość	Bardzo często
	Łysienie, wysypka, w tym wysypka rumieniowa, grudkowo-krostkowa, łuszczycopodobna i pęcherzykowa	Często
	Świąd, suchość skóry, pokrzywka	Niezbyt często
	Reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, toksyczna martwica naskórka, rumień wielopostaciowy	Nieznane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawowe	Bardzo często
	Bóle mięśniowe, bóle kostne, osteoporoza, złamania kości	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	Zapalenie stawów	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększona częstość oddawania moczu	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienie z pochwy, upławy, suchość pochwy, ból piersi	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uderzenia gorąca, zmęczenie, w tym osłabienie	Bardzo często
	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe	Często
	Gorączka, suchość błon śluzowych, zwiększone pragnienie	Niezbyt często
Badania	Zwiększenie masy ciała	Często
	Zmniejszenie masy ciała	Niezbyt często

* częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

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

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Letrozole Bluefish]

10 Oceniane punkty końcowe

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce 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 między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z opinią ekspertów (Konsultant Krajowy oraz Konsultant Wojewódzka) odnośnie leczenia wczesnego raka piersi, u pacjentek po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy, głównym celem dalszego leczenia jest uniknięcie wystąpienia przerzutów odległych. Przejście choroby w stadium rozsiewu prowadzi nieuchronnie do stałego pogarszania sprawności przerzutów odległych, znaczącego obniżenia jakości życia, a ostatecznie do przedwczesnego zgonu chorego [RDTL Nerlynx].

Kolejny ekspert wskazał, że u chorych po radykalnym leczeniu miejscowym, leczenie uzupełniające (adjuwantowe) ma na celu przede wszystkim zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w postaci przerzutów. Uogólnienie nowotworu nieuchronnie prowadzi do zgonu, dlatego też ta forma terapii ma kluczowe znaczenie dla przyszłości leczonych pacjentek [RDTL Nerlynx].

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

Jednak w ocenie leczenia pooperacyjnego raka piersi w stadium I, II, i IIIA, u pacjentów, u których wycięto wszystkie możliwe do zidentyfikowania guzy, często jako punkt surogatowy stosuje się czas przeżycia wolnego od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*). DFS określa odsetek pacjentów bez nawrotu choroby. Zakładając, że nawrót choroby jest czynnikiem prognostycznym zgonu w dłuższym okresie czasu, DFS może służyć jako wczesny wskaźnik poprawy przeżycia. Zastosowanie w tym przypadku punktu surogatowego jest uzasadnione, ponieważ stosunkowo długi przewidywany czas przeżycia chorych, nawet tych z nawrotem przerzutów po leczeniu w badaniach adjuwantowych, może sprawić, że minie bardzo długi okres, zanim będzie można wiarygodnie potwierdzić poprawę OS. Stosowanie wyłącznie OS jako pierwszorzędowego punktu końcowego mogłoby spowolnić rozwój nowych innowacyjnych terapii [Hudis 2007].

DFS jest pierwszorzędowym punktem końcowym w wielu dużych adjuwantowych badaniach klinicznych nad rakiem piersi i zwykle obejmuje nawrót miejscowy, regionalny lub przerzuty odległe. Część pacjentów w badaniach klinicznych umiera z nieznanych przyczyn, które mogą, ale nie muszą być związane z rakiem piersi, w związku z tym zgon z dowolnej przyczyny również jest często uwzględniany w DFS [Hudis 2007].

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS, ang. *Invasive Disease Free Survival*) jest złożonym punktem końcowym stosowanym w badaniach adjuwantowych dotyczących raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania. IDFS może obejmować następujące zdarzenia:

- nawrót ipsilateralny miejscowo regionalnego inwazyjnego raka piersi,
- nawrót regionalnego inwazyjnego raka piersi,
- nawrót odległy,
- zgon z dowolnej przyczyny, w tym z powodu raka piersi, raka w innych lokalizacjach lub zgon z nieznanej przyczyny,
- obustronny inwazyjny rak piersi,
- następny pierwotny rak inwazyjny poza piersią (ang. *second primary nonbreast invasive cancer*) [Hudis 2007].

Mając na uwadze powyższe wytyczne, cele terapeutyczne wskazywane przez ekspertów jako specyficzne dla adjuwantowej terapii wczesnego raka piersi oraz kliniczne uwarunkowania pozyskania danych, ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe

- przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS),
- przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- jakość życia pacjentów.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

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

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

11 Aneks 1. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji

Jakość naukowych dowodów:

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

Kategorie rekomendacji:

- A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce.
- B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.
- C — Wskazania określane indywidualnie [PTOK 2020].

Skala Oksfordzka

W Tab. 36 przedstawiono poziomy dowodu, a w Tab. 37. kryteria rekomendacyjne według Skali Oksfordzkiej.

Tab. 36. Poziomy dowodu według Skali Oksfordzkiej.

Poziom	Leczenie/prewencja, etiologia/skutek	Rokowanie
1a	Przegląd systematyczny (jednorodny) badań klinicznych z losowym doborem i grupą kontrolną.	Przegląd systematyczny (jednorodny) prognostycznych badań kohortowych (ang. *inception cohort*); zasada decyzji klinicznej potwierdzona w różnych populacjach.
1b	Badania kliniczne z losowym doborem i grupą kontrolną (z wąskim przedziałem ufności).	Prognostyczne badania kohortowe z nadzorem po badaniu u ≥ 80% uczestników, zasada decyzji klinicznej potwierdzona w jednej populacji.
1c	Każde lub żadne.	Każda lub żadna seria przypadków.
2a	Przegląd systematyczny (jednorodny) badań kohortowych.	Przegląd systematyczny (jednorodny) albo retrospektywnych badań kohortowych lub nieleczonych grup kontrolnych w badaniach klinicznych z losowym doborem.
2b	Badanie kohortowe (włączając w to niskiej jakości badania kliniczne z losowym doborem, np. nadzór po badaniu u < 80% uczestników).	Retrospektywne badania kohortowe lub nadzór nieleczonej grupy kontrolnej pacjentów w badaniu klinicznym z losowym doborem; pochodnej decyzji klinicznej lub potwierdzonej tylko metodą rozdzielnej próby.

Poziom	Leczenie/prewencja, etiologia/skutek	Rokowanie
2c	Badania typu „*outcomes research*” lub badania ekologiczne.	Badania typu „*outcomes research*”.
3a	Przegląd systematyczny (jednorodny) badań kliniczno-kontrolnych.	—
3b	Badanie kliniczno-kontrolne.	—
4	Seria przypadków (oraz niskiej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne).	Seria przypadków (oraz niskiej jakości prognostyczne badania kohortowe)
5	Opinia ekspertów bez krytycznej oceny lub opierająca się o wiedzę podstawową.	Opinia ekspertów bez krytycznej oceny lub opierająca się o wiedzę podstawową.

Opracowano na podstawie [Oxford Centre for EBM]

Tab. 37. Kryteria rekomendacyjne w Skali Oksfordzkiej.

Dowód	Opis
Poziom A	Rekomendacja na podstawie badań z poziomu 1.
Poziom B	Rekomendacja na podstawie badań z poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja* badań z poziomu 1.
Poziom C	Rekomendacja na podstawie badań z poziomu 4 lub ekstrapolacje* badań z poziomu 2 lub 3.
Poziom D	Rekomendacja na podstawie poziomu 5 lub badania z wyższych poziomów wątpliwe, sprzeczne lub pozbawione wniosków.

* ekstrapolacja — wnioskowanie na podstawie zróżnicowanych klinicznie badań.

Opracowano na podstawie [Oxford Centre for EBM]

Kryteria rekomendacyjne AGO

W Tab. 38 przedstawiono kryteria rekomendacyjne AGO.

Tab. 38. Kryteria rekomendacyjne AGO .

Poziom rekomendacji	Kryteria
++	Badanie lub interwencja terapeutyczna jest wysoce korzystna dla pacjentów, może być polecona bez ograniczeń i należy ją stosować.
+	Badanie lub interwencja terapeutyczna ma ograniczoną wartość dla pacjentów, może być stosowana.
+/-	Nie ma dowodów, że badanie lub interwencja terapeutyczna jest korzystna dla pacjentów, jest dopuszczalna jedynie w zindywidualizowanych przypadkach. Zgodnie z obecną wiedzą nie można sformułować ogólnej rekomendacji.
-/-	Badanie lub interwencja terapeutyczna może być niekorzystna dla pacjentów i nie zaleca się stosowania (oryg. *might not be performed*)

Opracowano na podstawie [AGO 2021]

12 Schemat PICOS

W wyniku przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego ustalono następujący schemat PICOS – por. Tab. 39.

Tab. 39. Schemat PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu*
Interwencja (I)	abemacyklib w skojarzeniu w skojarzeniu z hormonoterapią
Komparatory (C)	Komparatory: • tamoksyfen, • niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol)
Punkty końcowe (O)	Ocena skuteczności: • przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), • przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS), • przeżycie całkowite (OS), • jakość życia. Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenie niepożądane, • poważne zdarzenie niepożądane, • zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, • zgon z dowolnej przyczyny, • przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, • przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego.
Typ badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej — randomizowane kontrolowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej — badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe, analiza bezpieczeństwa — kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe

*Stwierdzenie następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie: ≥ 4 węzły chłonnych pachowych z przerzutami, lub 1-3 węzły chłonne pachowe z przerzutami i co najmniej jedno z następujących kryteriów: średnica guza ≥ 5 cm i stopień złośliwości histologicznej 3.

W ramach analizy klinicznej należy przeprowadzić przegląd systematyczny opierając się na powyższym schemacie PICOS. Należy poszukiwać badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami, a w przypadku braku takich badań konieczne będzie przeprowadzenie porównań pośrednich (poprzez wspólny komparator). Analizę skuteczności i bezpieczeństwa należy przeprowadzić co najmniej dla punktów końcowych wskazanych w PICOS.

Analizę ekonomiczną, zgodnie z wymogami formalnymi, należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ + pacjent). Dobór techniki analitycznej dla

przeprowadzenia analizy ekonomicznej należy wybrać zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej.

W ramach analizy wpływu na budżet należy oszacować wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji preparatu abemacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią w leczeniu pooperacyjnym wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji HER2, wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu. Analizę kosztów terapii abemacyklibem należy przeprowadzić na tle kosztów wybranych komparatorów stosowanych w hormonoterapii.

Spis rysunków

Rys. 1. Ryzyko nawrotu choroby w czasie w podziale na stadium zaawansowania. 28

Rys. 2. Pozycja abemacyklibu w leczeniu HR+, HER2- EBC. EBC — wczesny rak piersi; ER — receptory estrogenowe; HR+ — receptor hormonalny; Ki67 — marker komórkowej proliferacji; PgR — receptory progesteronowe; TNM — klasyfikacja do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu; 33

Rys. 3. Struktura rejestrowana zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w 2019 roku w Polsce. 54

Rys. 4. Liczba zachorowań oraz współczynnik surowy zachorowalności na raka piersi wśród kobiet w Polsce w latach 1999-2019..... 55

Rys. 5. Liczba zachorowań oraz współczynnik surowy zachorowalności na raka piersi wśród mężczyzn w Polsce w latach 1999-2019..... 56

Rys. 6. Zachorowalność na raka piersi u kobiet w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2019 roku. 57

Rys. 7. Zachorowalność na raka piersi u mężczyzn w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2019 roku..... 57

Rys. 8. Struktura rejestrowana zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet w 2019 roku w Polsce. 59

Rys. 9. Liczba zgonów oraz współczynnik surowy umieralności z powodu raka piersi wśród kobiet w Polsce w latach 1999-2019..... 60

Rys. 10. Liczba zgonów oraz współczynnik surowy umieralności z powodu raka piersi wśród mężczyzn w Polsce w latach 1999-2019..... 61

Rys. 11. Umieralność z powodu raka piersi wśród kobiet w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2019 roku (na podst. wartości surowego wskaźnika zgonów)..... 62

Rys. 12. Umieralność z powodu raka piersi wśród mężczyzn w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w 1999 i 2019 roku (na podst. wartości surowego wskaźnika zgonów)..... 62

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja ICD-10. 13

Tab. 2. Klasyfikacja pTNM raka piersi wg VIII edycji klasyfikacji AJCC i UICC z 2017 r. 18

Tab. 3. Stopień zaawansowania raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC. 20

Tab. 4. Definicje podtypów naciekającego raka piersi na podstawie oceny surogatów z badania immunohistochemicznego. 21

Tab. 5. Skala oceny barwienia metodą immunohistochemiczną receptora HER2 i jej ocena. 23

Tab. 6. Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi wraz z oszacowaną wartością ryzyka względnego. 24

Tab. 7. Zasady wyboru okołooperacyjnego leczenia systemowego z uwzględnieniem biologicznych podtypów raka..... 32

Tab. 8. Leki stosowane w hormonoterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi..... 34

Tab. 9. Schematy stosowane w leczeniu HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi. ... 36

Tab. 10. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z rakiem piersi. 42

Tab. 11. Opcje terapeutyczne dostępne w Polsce i refundowane w leczeniu hormonozależnego, HER2-ujemnego raka piersi..... 52

[redacted] 58

Tab. 13. Koszty hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C50 wg NFZ w 2016 roku. 63

Tab. 14. Koszty bezpośrednie i pośrednie (straty produkcji) związane z leczeniem raka piersi w Polsce w latach 2010-2014. 64

Tab. 15. Konsekwencje dla sektora finansów publicznych związane z leczeniem raka piersi w Polsce w latach 2010-2014. 64

Tab. 16. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. 69

Tab. 17. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w przypadku działań niepożądanych. 71

Tab. 18. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku objawów toksyczności hematologicznej. 71

Tab. 19. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku biegunki. 72

Tab. 20. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz. 72

Tab. 21. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku choroby śródmiąższowej płuc (ChŚP)/zapalenia płuc. 73

Tab. 22. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku wystąpienia żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych. 73

Tab. 23. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku objawów toksyczności niehematologicznej (z wyjątkiem biegunki, zwiększenia aktywności aminotransferaz, i choroby śródmiąższowej płuc (ChŚP)/zapalenia płuc i żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych). 73

Tab. 24. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach fazy III dotyczących stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią* (N = 3559) 79
Tab. 25. Warunki refundacji dla abemacyklibu..... 82
[redacted] 83
[redacted] 84
Tab. 28. Wcześniejsze stanowiska i rekomendacje Agencji dotyczące terapii abemacyklibem w leczeniu raka piersi. 85
Tab. 29. Rekomendacje refundacyjne dla abemacyklibu (Verzenios) w leczeniu uzupełniającym, stan na 09.03.2022 86
Tab. 30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamoxifen Sandoz®. 89
Tab. 31. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia tamoksyfenem (Tamoxifen Sandoz®). 93
Tab. 32. Charakterystyka Produktu Leczniczego Anastrozol Bluefish®. 95
Tab. 33. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia anastrozolem (Anastrozol Bluefish®). 97
Tab. 34. Charakterystyka Produktu Leczniczego Letrozole Bluefish®..... 99
Tab. 35. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia letrozolem. 103
Tab. 36. Poziomy dowodu według Skali Oksfordzkiej.....108
Tab. 37. Kryteria rekomendacyjne w Skali Oksfordzkiej.....109
Tab. 38. Kryteria rekomendacyjne AGO 109
Tab. 39. Schemat PICOS. 110

Bibliografia

ACS 2019	American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2019.
AKL Verzenios 2022	[redacted] Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią. Analiza kliniczna. 2022
AOTMiT 2016	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
ASCO 2014	Burstein, H. J., Temin, S., Anderson, H., Buchholz, T. A., Davidson, N. E., Gelmon, K. E., ... & Griggs, J. J. (2014). Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. Journal of clinical oncology, 32(21), 2255.
ASCO 2019	Burstein, H. J., Lacchetti, C., Anderson, H., Buchholz, T. A., Davidson, N. E., Gelmon, K. A., ... & Griggs, J. J. (2019). Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol, 37(5), 423-438.
ASCO 2021	Giordano, S. H., Freedman, R. A., Somerfield, M. R., & Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Expert Panel. (2021). Abemaciclib With Endocrine Therapy in the Treatment of High-Risk Early Breast Cancer: ASCO Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Rapid Recommendation Update. Journal of Clinical Oncology, JCO-21.
AWA palbocyklib	Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z letrozolem w ramach programu lekowego „Lecznie raka piersi (ICD-10 50)". Analiza weryfikacyjna 2017 r.
Buyukakincak 2014	Buyukakincak, O., Akyol, Y., Ozen, N., Ulus, Y., Canturk, F., Tander, B., ... & Kuru, O. (2014). Quality of life in patients with breast cancer at early postoperative period: relationship to shoulder pain, handgrip strength, disability, and emotional status. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 60(1), 1-7.
Cardoso 2020	Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Senkus, E., Curigliano, G., Aapro, M. S., André, F., ... & Winer, E. P. (2020). 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Annals of Oncology, 31(12), 1623-1649.
Cheng 2012	Cheng, L., Swartz, M. D., Zhao, H., Kapadia, A. S., Lai, D., Rowan, P. J., ... & Giordano, S. H. (2012). Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment—a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 21(5), 800-809.
ChPL Anastrozol Bluefish	Charakterystyka Produktu Leczniczego Anastrozol Bluefish®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Anastrozol_Bluefish_SmPCL.pdf, ostatni dostęp: 10.03.2022
ChPL Letrozole Bluefish	Charakterystyka Produktu Leczniczego Letrozole Bluefish®, http://leki.urpl.gov.pl/files/LetrozoleBluefishSPC.pdf, ostatni dostęp: 10.03.2022
ChPL Tamoxifen Sandoz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamoxifen Sandoz® http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Tamoxifen_Sandoz_tab_pow.pdf, ostatni dostęp: 10.03.2022
CHPL Verzenios	Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenios;
Chrischilles 2019	Chrischilles, E. A., Riley, D., Letuchy, E., Koehler, L., Neuner, J., Jernigan, C., ... & Lizarraga, I. M. (2019). Upper extremity disability and quality of life

after breast cancer treatment in the Greater Plains Collaborative clinical research network. Breast cancer research and treatment, 175(3), 675-689.

[redacted]

Dębska-Szmich 2017 Dębska-Szmich S, Potemski P. Zastosowanie inhibitorów kinaz cyklinozależnych 4 i 6 u chorych na raka piersi—przegląd piśmiennictwa. Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja 2017, 3(6), 309-323.

Dubiański 2016 Dubiański R, Jagiełło-Gruszfeld A, Nowecki Z. Inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin w leczeniu zaawansowanego raka piersi z dodatnią ekspresją receptorów estrogenowych. Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja 2016, 2(6), 239-245.

EBCTCG 2005 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. The Lancet, 365(9472), 1687-1717.

EBCTCG 2015 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2015). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. The Lancet, 386(10001), 1341-1352.

ESMO 2019 Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., ... & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology, 30(8), 1194-1220.

ESMO Rak Piersi 2019 Rak Piersi. Przewodnik ESMO dla pacjentów. ESMO Seria poradników dla pacjentów w oparciu o wytyczne ESMO dotyczące praktyki kliniczne, 2019.

Gerber 2010 Gerber, B., Freund, M., & Reimer, T. (2010). Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. Deutsches Arzteblatt international, 107(6), 85.

GLOBOCAN 2020 Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, 71(3), 209-249.

Harbeck 2021 Harbeck, N., Rastogi, P., Martin, M., Tolaney, S. M., Shao, Z. M., Fasching, P. A., ... & Graff, S. L. (2021). Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. Annals of Oncology, 32(12), 1571-1581.

Hudis 2007 Hudis, C. A., Barlow, W. E., Costantino, J. P., Gray, R. J., Pritchard, K. I., Chapman, J. A. W., ... & Zujewski, J. A. (2007). Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. Journal of Clinical Oncology, 25(15), 2127-2132.

Jagiełło-Gruszfeld 2017 Jagiełło-Gruszfeld A, Pogoda K, Kłak A, Stróżek J. Zalecenia dla polityki państwa w zakresie zaawansowanego raka piersi. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia Na Zlecenie Fundacji Żyjmy Zdrowo. Warszawa 2017.

Jagiełło-Gruszfeld 2021 Jagiełło-Gruszfeld, A., Konieczna, A., Dubiański, R., & Nowecki, Z. (2021). Inhibitory kinaz 4/6 zależnych od cyklin—podobieństwa i różnice. Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja.

Jassem 2013 Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Rak piersi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2013.

Johnston 2020 Johnston, S. R., Harbeck, N., Hegg, R., Toi, M., Martin, M., Shao, Z. M., ... & Rastogi, P. (2020). Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2−, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). Journal of Clinical Oncology, 38(34), 3987.

Kornafel 2011	Kornafel J, Rak piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011
KRN ONLINE	Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl, ostatni dostęp: 03.02.2022
Krzakowski 2020	Krzakowski M., Krzemieniecki K. Rak piersi [w:] Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2020. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020.
Murawa 2010	Murawa D. Dyzmann-Sroka A, Kycler W, Lamach K, Kubiak A, Jędrzejczak A, Trojanowska M, Szczepański Ł. ABC raka piersi. Wielkopolskie Centrum Onkologii 2010.
Murphy 2016	Murphy, C. G., & Dickler, M. N. (2016). Endocrine resistance in hormone-responsive breast cancer: mechanisms and therapeutic strategies. Endocrine-related cancer, 23(8), R337-R352.
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer V.5.2021. http://www.nccn.org/ (Accessed August 10, 2021).
NCCN 2022	NCCN guidelines. Breast Cancer, version 2.2022.
NFZ 2020	Narodowy Fundusz Zdrowia, https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/, ostatni dostęp: 04.02.2022
NICE 2018	Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline. 2018
Nojszewska 2016	Nojszewska E, Bodnar L, Łyszczarz B, Sznurkowski J, S´liwczyński A, Instytut Innowacyjna Gospodarka. Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. Warszawa 2016. Fundacja Instytut Innowacyjna Gospodarka.
Obw. MZ 2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lipca 2018 r. w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi.
Obwieszczenie MZ 2022	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r.
Ośmiałowska 2018	Ośmiałowska, E., Świątoniowska, N., & Homętowska, H. (2018). Jakość życia pacjentek z rozpoznaniem nowotworu piersi. Palliat Med Pract, 12(3), 143-150.
Oxford Centre for EBM	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of Evidence (March 2009). https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009, dostęp: 2022.03.18
Pan 2017	Pan, H., Gray, R., Braybrooke, J., Davies, C., Taylor, C., McGale, P., ... & Hayes, D. F. (2017). 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. New England Journal of Medicine, 377(19), 1836-1846.
Perroud 2016	Perroud H, et al. Quality of life in patients with metastatic breast cancer treated with metronomic chemotherapy. Future Oncology 2016, 12.10: 1233-1242.
Pieńkowski 2017	Pieńkowski T. Leczenie i kompleksowa opieka nad chorymi na zaawanasowanego, uogólnionego raka piersi. Problemy z dostępem do opieki i świadczeń. Radomskie Centrum Onkologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. 2017.
PTOK 2020	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.
RDTL Nerlynx	Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Nr: OT.422.79.2020

Richman 2019	Richman, J., & Dowsett, M. (2019). Beyond 5 years: enduring risk of recurrence in oestrogen receptor-positive breast cancer. Nature Reviews Clinical Oncology, 16(5), 296-311.
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
SEER	Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes, https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html, dostęp: 2022.03.18
Sieroń 2010	Sieroń D, Opiłka MN, Sulewski A. Lepetytorium Chirurgia. Elsevier Urban & Partner 2010, 39 – 44.
US SEER Registries	Nelson, D. R., Brown, J., Morikawa, A., & Method, M. (2022). Breast cancer-specific mortality in early breast cancer as defined by high-risk clinical and pathologic characteristics. PloS one, 17(2), e0264637.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
Wang 2018	Wang, L., Shi, J. F., Zhu, J., Huang, H. Y., Bai, Y. N., Liu, G. X., ... & Dai, M. (2018). Health-related quality of life and utility scores of patients with breast neoplasms in China: A multicenter cross-sectional survey. The Breast, 39, 53-62.
WHO ONLINE	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, https://icd.who.int/browse10/2019/en, ostatni dostęp: 17.12.2020
Winer 2021	Winer E. Adjuvant endocrine therapy for pre- and postmenopausal women. 17th St. Gallen International Breast Cancer Conference. The Breast. 2021;56S1:S1-S16.
Yu 2018	Yu, J., Son, W. S., Lee, S. B., Chung, I. Y., Son, B. H., Ahn, S. H., ... & Lee, J. W. (2018). Uneven recovery patterns of compromised health-related quality of life (EQ-5D-3 L) domains for breast Cancer survivors: a comparative study. Health and quality of life outcomes, 16(1), 1-8.
ZUS ONLINE	Portal statystyczny ZUS, https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus , ostatni dostęp: 04.02.2022