

Ibrance[®] (palbocycylib)

*w skojarzeniu z fulwestrantem
w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi
miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami,
po uprzedniej hormonoterapii*

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.0

Kraków 2017

[Redacted text block]

Autorzy:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Wykaz skrótów	5
1. Analiza problemu decyzyjnego.....	6
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Opis problemu zdrowotnego.....	7
1.2.1. Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50)	7
1.2.2. Etiologia i patofizjologia	11
1.2.3. Rozpoznawanie.....	12
1.2.4. Objawy.....	15
1.2.5. Przebieg naturalny, rokowanie.....	15
1.2.6. Epidemiologia	19
1.2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne wynikające z raka piersi	23
1.2.8. Wpływ raka piersi na jakość życia	28
1.2.9. Wytyczne praktyki klinicznej	30
1.3. Wybór populacji docelowej.....	56
1.4. Liczebność populacji docelowej	58
1.5. Opis ocenianej interwencji – Ibrance (palbocyklib)	59
1.5.1. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	67
1.5.2. Proponowany zakres finansowania ocenianej interwencji	67
1.6. Rekomendacje agencji HTA	72
1.6.1. Rekomendacje AOTMiT	72
1.6.2. Rekomendacje zagraniczne	72
1.7. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru.....	76
1.8. Dobór punktów końcowych	80
1.9. Zakres analiz	82
1.9.1. Analiza efektywności klinicznej	82
1.9.2. Analiza ekonomiczna	83
1.9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	84
2. Piśmiennictwo	86
3. Załączniki	94
3.1. Status refundacyjny komparatorów palbocyklibu refundowanych w warunkach polskich..	95
3.2. Opis komparatorów.....	99

3.2.1.	Anastrozol.....	99
3.2.2.	Letrozol.....	103
3.2.3.	Eksmestan.....	109
3.2.4.	Fulwestrant.....	113
3.3.	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	118
3.4.	Spis tabel	119
3.5.	Spis wykresów	120

Wykaz skrótów

ABC	zaawansowany rak piersi (z ang. <i>Advanced Breast Cancer</i>)
ALT, AIAT	aminotransferaza alaninowa
ANC	całkowita liczba neutrofilów (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>).
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST, AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
BC	rak piersi (z ang. <i>Breast Cancer</i>)
BCT	operacja oszczędzająca pierś (z ang. <i>Breast Conserving Treatment</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ER	receptor estrogenowy (z ang. <i>Oestrogen Receptor</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTH	hormonoterapia
LABC	miejscowo zaawansowany rak piersi (z ang. <i>Locally Advanced Breast Cancer</i>)
LRBC	miejscowo nawracający rak piersi (z ang. <i>Locally Recurrent Breast Cancer</i>)
MBC	przerzutowy rak piersi (z ang. <i>Metastatic Breast Cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
PgR	receptor progesteronowy (z ang. <i>Progesterone Receptor</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RTH	radioterapia
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w związku z oceną zasadności finansowania palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po uprzedniej hormonoterapii, w ramach programu lekowego (szczegóły zamieszczono w rozdziale 1.5.2.).

1.2. Opis problemu zdrowotnego

1.2.1. Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50)

Rak piersi jest nowotworem złośliwym pierwotnie wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu piersiowego (Krzemieniecki 2015, Nienartowicz 2011a) i jest to najczęściej występujący nowotwór złośliwy u kobiet zarówno w Polsce, jak i w wielu krajach na świecie, stanowiący także jedną z głównych przyczyn zgonów u kobiet powyżej 50. roku życia (Dębski 2011). Częstość występowania raka piersi w populacji mężczyzn jest bardzo niska (około 1% ogółu zachorowań) (Krzemieniecki 2015, Szewczyk 2011).

Klasyfikacje

Zaawansowanie nowotworu, oceniane przez patologa w badaniu mikroskopowym, ustalane jest w oparciu o klasyfikację pTNM (*pathological Tumor, Nodes, Metastases*) (PUO 2014), której szczegółowy opis przedstawiono poniżej. W kolejnej tabeli przedstawiono natomiast stopnie zaawansowania klinicznego raka piersi odpowiadające tej klasyfikacji.

Tabela 1. Klasyfikacja pTNM raka piersi (PUO 2014).

Cecha	Stopień	Objawy
	TX	Nie ma możliwości oceny guza.
	T0	Brak obecności guza.
	Tis	Rak <i>in situ</i> : rak przewodowy (DCIS), rak zrazikowy (LCIS), rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi).
pT	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

Cecha	Stopień	Objawy
	T3	Rak naciekający > 50 mm
	T4	Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ścianki klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne) (nie naciek skóry właściwej)
	T4a	Naciek ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych)
	T4b	Owzrodenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego
	T4c	T4a + T4b
	T4d	Rak zapalny
pN	NX	Nie ma możliwości oceny węzłów
	N0	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
	N0(i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również immunopatologicznie)
	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 molekularne)
	N0(mol+)	Wykryto molekularne cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i immunopatologicznym
	N1	Mikroprzerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych
	N1mi	Mikroprzerzuty > 0,2 mm lub > 200 komórek w 1-3 węzłów chłonnych
	N1a	Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych (w tym co najmniej w jednym > 2 mm)
	N1b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB)
	N1c	N1a + N1b
	N2	Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych
	N2a	Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych (w tym w co najmniej jednym > 2mm)
N2b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych	
N3	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub węzle nadobojczykowym lub > 3 pachowe i piersiowe wewnętrzne	
N3a	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub podobojczykowym (III piętro dołu pachowego)	
N3b	Pachowe > 3 i piersiowe wewnętrzne	
N3c	Przerzut w węzle nadobojczykowym	
pM	M0	Brak przerzutów
	M0(i+)	Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami molekularnymi we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych ≤ 0,2 mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów
	M1	Obecne przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (Krzemieniecki 2015).

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja TNM			
	Guz (Tumor)	Węzły chłonne (Nodes)	Przerzuty (Metastases)	
0	Stadium <i>in situ</i>	Tis	N0	M0
IA	Stadium miejscowe	T1	N0	M0
IB		T0	N1mi	M0
		T1	N1mi	M0

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja TNM		
	Guz (<i>Tumor</i>)	Węzły chłonne (<i>Nodes</i>)	Przerzuty (<i>Metastases</i>)
IIA Stadium regionalne wczesne	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA Stadium regionalne późne	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N1-2	M0
IIIC	T1-4	N3	M0
IV Stadium uogólnione	T1-4	N1-3	M1

Tradycyjny podział raka piersi ze względu na stopień zaawansowania obejmuje:

- raka piersi wczesnego (niezaawansowanego) – raki nienaciekające oraz naciekające o średnicy guza nieprzekraczającej 5 cm bez masywnego zajęcia węzłów chłonnych pachy (*Taghian 2016*);
- raka piersi miejscowo zaawansowanego – rak naciekające o średnicy guza większej niż 5 cm lub z naciekaniem skóry, ścian klatki piersiowej lub z masywnym zajęciem węzłów chłonnych pachy oraz rak zapalny (*Jagiello-Gruszfeld 2016, Taghian 2016*);
- uogólnionego raka piersi – obecność przerzutów odległych bez względu na rozmiar guza czy też stopień limfadenopatii (*PUO 2014*).

Z kolei **stopień złośliwości histologicznej** (*G-grade*) raka piersi jest oceniany w 3-stopniowej zmodyfikowanej skali Blooma-Richardsona (G1, G2, G3). Skala ta obejmuje ocenę wielkości i polimorfizmu jąder komórkowych, tworzenie cewek i wskaźnik mitotyczny. Wyższy wynik punktowy w tej skali oznacza większą złośliwość nowotworu i gorsze rokowania chorej:

- stopień G1 (3-5 punktów): rak dobrze zróżnicowany z dobrym rokowaniem;
- stopień G2 (6-7 punktów): rak średnio zróżnicowany ze średnim rokowaniem;
- stopień G3 (8-9 punktów): rak źle zróżnicowany ze złym rokowaniem (*Jeleń 2011*).

Należy podkreślić, że rak piersi nie jest chorobą jednorodną i ze względu na cechy molekularne wynikające z różnej ekspresji genów wyróżnia się kilka podtypów biologicznych różniących się rokowaniem. W latach 2011, 2013 oraz 2015 eksperci zgromadzeni na konferencji w St. Gallen zaproponowali, aby podtypy nowotworu piersi klasyfikowane były na podstawie następujących **cech immunohistochemicznych** (PUO 2014, St Gallen 2015), będących surogatami typów molekularnych:

- stanu receptorów steroidowych (tj. estrogenowych [ER, z ang. *Estrogen Receptor*] i progesteronowych [PgR, z ang. *Progesteron Receptor*]);
- ekspresji HER2 (ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 [z ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2*]);
- wskaźnika proliferacji Ki-67.

Tabela 3. Podtypy immunohistochemiczne raka piersi[^].

Podtyp	Definicja kliniczno-patologiczna
Luminalny A	ER-dodatni
	HER2-ujemny
	Ki-67 ≤ 20-29%
	PgR ≥ 20%
Korzystna sygnatura molekularna – jeśli jest możliwość jej oceny	
Luminalny B	HER2-ujemny
	ER/PgR-dodatni
	Ki-67 > 20-29% lub PgR < 20%
HER2-dodatni	HER2-dodatni
	ER-dodatni
	Każde Ki-67 i PgR
HER2-dodatni neluminalny	ER/PgR-ujemny
<i>Basal-like</i> *	Rak „potrójnie ujemny” bez specjalnego typu (dawny przewodowy)
	ER/PgR-ujemny
	HER2-ujemny
Specjalne typy histologiczne	ER-dodatni (sitowaty, cewkowy i śluzowy)
	ER-ujemny (apokrynowy, rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty, metaplastyczny)

* około 80% raków „potrójnie ujemnych” pokrywa się z *basal-like*, ale mieszczą się tu także typy o niskim ryzyku nawrotu (rak rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty);

[^] za PUO 2014 wg zaleceń konferencji St Gallen 2013, zaktualizowane zgodnie z zaleceniami St Gallen 2015.

Przedmiot oceny w przedłożonych analizach stanowi terapia z zastosowaniem palboccyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w grupie pacjentek chorych na raka piersi estrogenozależnego (tj. wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych, ER (+), bez ekspresji HER2, HER2 (-)) w stadium miejscowego zaawansowania lub z przerzutami po poprzedniej hormonoterapii.

1.2.2. Etiologia i patofizjologia

Etiologia raka piersi nie została jednoznacznie określona, jednak można wskazać pewnie czynniki predysponujące do powstania tego nowotworu. Szacuje się, że za około połowę nowozdiagnozowanych przypadków raka piersi odpowiadają znane czynniki ryzyka, takie jak wczesny wiek pierwszej miesiączki, późna pierwsza donoszona ciąża, późna menopauza, proliferacyjne choroby piersi. W przypadku 10% pacjentów zachorowanie związane jest z dodatnim wywiadem rodzinnym (*Chen 2016*).

Najważniejszym czynnikiem modyfikującym ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet jest wiek, jedynie 1-3% pacjentek w momencie diagnozy ma poniżej 35 lat (*Szewczyk 2011*). Pozostałe czynniki istotnie zwiększające prawdopodobieństwo choroby przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi (*Szewczyk 2011*).

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

Ryzyko względne	Czynnik
	<ul style="list-style-type: none"> wysoki wzrost, wysoki status społeczny.

HTZ hormonalna terapia zastępcza.

Istotną rolę w etiologii choroby odgrywają uwarunkowania genetyczne, spośród których najczęściej wskazuje się na mutacje genów supresorowych *BRCA1* i *BRCA2*, przy czym wymienia się także mutacje genu *TP53* oraz obecność szeregu zespołów dziedzicznych. Szacuje się, że częstość występowania dziedzicznych postaci nowotworu wynosi od 5% do 10% (Krzemieniecki 2013, Szewczyk 2011).

Ponadto uważa się, że ryzyko zachorowania w większym stopniu związane jest z czynnikami środowiskowymi oraz związanymi z trybem życia, aniżeli z podłożem genetycznym (Szewczyk 2011, Chen 2016).

1.2.3. Rozpoznawanie

Podjęcie podejrzenia nowotworu wysuwa się na podstawie zaobserwowanych (często przez samą chorą) wyczuwalnych palpacyjnie zmian w piersi lub zmian w obrębie skóry piersi lub nieprawidłowości wykrytych w czasie mammografii wykonywanej w ramach badań przesiewowych (Krzemieniecki 2015).

Zgodnie z zaleceniami *Polskiej Unii Onkologii* przed każdą procedurą diagnostyczną należy przeprowadzić szczegółowe badanie podmiotowe i przedmiotowe (PUO 2014) z uwzględnieniem fizykalnego badania obu piersi (Nienartowicz 2011).

Rozpoznanie ustala się w badaniu cytologicznym lub histologicznym materiału pobranego metodą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej lub gruboigłowej (Krzemieniecki 2015), które następnie uzupełniane jest o szereg badań obrazowych (radiologicznych) i mikroskopowych (PUO 2014). W zależności od zaawansowania klinicznego choroby, decyzji o przyszłym leczeniu przeciwnowotworowym i indywidualnych wskazań, zleca się również dodatkowe badania obrazowe (PUO 2014).

Należy podkreślić, że rak piersi nie jest chorobą jednorodną i ze względu na cechy molekularne wynikające z różnej ekspresji genów wyróżnia się kilka podtypów biologicznych różniących się rokowaniem. Obecnie nową metodą oceny rokowań raka piersi jest określenie profilu genetycznego nowotworu i ocena ekspresji genów metodą immunohistochemiczną (IHC) oznaczenia mikromacierzy (PUO 2014, Tarkowski 2011), które jednak ze względu na dostępność i koszt nie są metodami rutynowymi.

Hormonozależny rak piersi

Niezbędnym elementem badania patomorfologicznego jest ocena ekspresji receptorów steroidowych – estrogenowego (ER) i progesteronowego (PgR). Wytyczne zalecają przeprowadzenie takiej oceny przy użyciu IHC w materiale tkankowym utrwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie. Aktualnie w kwalifikacji do leczenia hormonalnego każdy odczyn w $\geq 1\%$ komórek raka jest traktowany jako dodatni. Zaleca się dokonywanie oceny ekspresji ER i PgR w każdym pierwotnym naciekającym raku piersi. Status receptorów steroidowych warunkuje wybór metody leczenia, w związku z czym w przypadku zmian wtórnych – wznów lub przerzutów – zalecana jest ponowna ocena ekspresji wymienionych receptorów steroidowych. W przebiegu naturalnym raka piersi może bowiem dojść do zmiany stanu receptorów hormonalnych, co może wiązać się z innym sposobem terapii. (PUO 2014).

Nadekspresję receptorów steroidowych stwierdza się w 70% przypadków guzów piersi. Większość z nich wykazuje ekspresję ER (Lim 2012).

Rak piersi z nadekspresją/amplifikacją receptora HER2

Receptor HER2 jest zaliczany do rodziny transbłonowych receptorów czynnika wzrostu (EGFR, z ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*) o aktywności kinazy tyrozynowej, regulujących podziały komórkowe. Określenie stanu HER2 jest konieczne u wszystkich pacjentek z rozpoznaniem naciekającego raka piersi lub w przypadkach nawrotu lub wznowy nowotworu (PUO 2014). Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 jest niekorzystnym rokowniczo czynnikiem, a także czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na terapię anti-HER2.

Ocenę ekspresji receptora HER2 wykonuje się metodą IHC (immunohistochemicznie) wyłącznie w materiale tkankowym guza lub uzyskanym na drodze biopsji aspiracyjnej gruboigłowej. Wynik tej metody przedstawia się w 4-stopniowej skali (PUO 2014, Wolff 2014). Charakterystykę tej skali przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC w raku piersi (Wolff 2014).

Skala	Wzór barwienia	Wynik oceny nadekspresji HER2
0	Brak wybarwienia* lub wybarwienie błony komórkowej częściowe i blade/ledwie zauważalne, obserwowane w $\leq 10\%$ komórek guza.	ujemny
1+	Wybarwienie błony komórkowej częściowe i blade/ledwie zauważalne, obserwowane w $> 10\%$ komórek guza.	
2+	Wybarwienie obwodowe (<i>circumferential</i>) błony komórkowej częściowe i/lub lekkie do umiarkowanego i wykrywane w $> 10\%$ komórek guza* lub intensywne całkowite wybarwienie obwodowe (<i>circumferential</i>) błony komórko-	graniczny

Skala	Wzór barwienia	Wynik oceny nadekspresji HER2
	wej wykryte w $\leq 10\%$ komórek guza*	
3+	Wybarwienie obwodowe (<i>circumferential</i>) błony komórkowej całkowite, intensywne i wykrywane w $> 10\%$ komórek guza*.	dodatni

* łatwe do zauważenia z wykorzystaniem obiektów o niskiej mocy i obserwowane w jednorodnych i sąsiadujących populacjach komórek;

W 2015 r. opublikowano informację o planowanej aktualizacji powyższej skali, zgodnie z którą definicja wyniku IHC 2+ zostanie zmieniona na: „lekkie do umiarkowanego całkowite wybarwienie, które jest wykrywane w $> 10\%$ komórek guza”. Dodatkowo do legendy dotyczącej tej skali zostanie dodana adnotacja: „Można również napotkać na nietypowe wzory barwienia, które nie są objęte powyższymi definicjami. W praktyce, wzory te są rzadkie, a po ich zauważeniu należy uznać je za IHC 2+ graniczne. Przykładowo, niektóre rzadkie postaci nowotworu piersi (np. nowotwory mikropapilarne) charakteryzują się umiarkowanym, ale częściowym wybarwieniem (podstawobocznym lub bocznym) i amplifikacją genu HER2.” (*Hammid 2015, Wolff 2015*).

Klinicznie wynik 0 lub 1+ oceniany jest jako ujemny, natomiast 3+ oznacza wynik dodatni. W przypadku stwierdzenia obecności ekspresji HER2 2+, określanej jako graniczna, wymagana jest ocena liczby kopii genu HER2 metodą ISH (hybrydyzacji *in situ*; z ang. *in situ hybridization*): FISH (z ang. *fluorescence in situ hybridization*) lub CISH (z ang. *chromogenic in situ hybridization*) (*PUO 2014*). Szczegóły dotyczące oceny amplifikacji genu HER2 metodą FISH przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Ocena amplifikacji genu HER2 wg wytycznych ASCO/CAP (Wolff 2014).

Ocena stanu HER2	Obecność amplifikacji		
pojedyncze oznaczenie (<i>single-probe ISH assay</i>)			
ujemna	Obecność w pojedynczej próbce średnio $< 4,0$ sygnałów kopii genu HER2/komórkę		
graniczna	Obecność w pojedynczej próbce średnio $\geq 4,0$ ale $< 6,0$ sygnałów kopii genu HER2/komórkę*		
dodatnia	Obecność w pojedynczej próbce średnio $\geq 6,0$ sygnałów kopii genu HER2/komórkę*		
podwójne oznaczenie (<i>dual-probe ISH assay</i>)			
ujemna	Stosunek HER2/CEP17 $< 2,0$	i	Średnio $< 4,0$ sygnałów kopii genu HER2/komórkę
graniczna	Stosunek HER2/CEP17 $< 2,0$	i	Średnia liczba sygnałów $\geq 4,0$ ale $< 6,0$ kopii genu HER2/komórkę*
dodatnia	Stosunek HER2/CEP17 $< 2,0$	i	Średnio $\geq 6,0$ sygnałów kopii genu HER2/komórkę*
dodatnia [^]	Stosunek HER2/CEP17 $\geq 2,0^*$	i	Średnio $< 4,0$ sygnałów kopii genu HER2/komórkę*
dodatnia	Stosunek HER2/CEP17 $\geq 2,0^*$	i	Średnio $\geq 4,0$ sygnałów kopii genu HER2/komórkę*

HER2/CEP17 stosunek liczby kopii genu HER2 do centromerów chromosomu 17;

* obserwowane w jednorodnych i sąsiadujących populacjach;

[^] przypadek rzadko obserwowany.

Szacuje się, że HER-2 ujemny rak piersi stanowi 80-85% wszystkich raków piersi (*PUO 2014*). Zgodnie z aktualizacją wytycznych ASCO 80% zaawansowanych raków piersi u kobiet nie wykazuje ekspresji HER-2 (*Partridge 2014*).

Dodatkowo, zarówno wytyczne *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (Wolff 2014)* i *ASCO (van Poznak 2015)* zalecają ponowną ocenę ekspresji HER2, u chorych z pierwotnie miejscowym nowotworem piersi, u których doszło do rozwoju przerzutów. W przypadku występowania rozbieżności wobec oceny początkowej, leczenie należy prowadzić w oparciu o wynik uzyskany w stadium przerzutowym nowotworu (*Wolff 2014, Van Poznak 2015*).

1.2.4. Objawy

Najczęstszym objawem raka piersi, występującym u około 75% pacjentek, jest wyczuwalny palpacyjnie guz umiejscowiony najczęściej w górnym zewnętrznym kwadrancie gruczołu piersiowego. W obrazie klinicznym raka piersi wymienia się także zmiany kształtu, wielkości lub sprężystości piersi, obrzęk, a także zmiany skórne. Mogą one dotyczyć skóry całej piersi lub okolicy samej brodawki, przyjmując postać wciągnięć skórnych, owrzodzeń lub zaczerwienień i zgrubień określanych jako objawy „skórki pomarańczy”. W niektórych przypadkach mogą wystąpić również krwiste wycieki z brodawki. W przebiegu raka piersi można zaobserwować ponadto powiększenie węzłów chłonnych zlokalizowanych w dole pachowym po stronie guza (*Krzemieński 2015*).

1.2.5. Przebieg naturalny, rokowanie

Z uwagi na postępy w wykrywaniu i terapii raka piersi trudno oczekiwać aktualnych danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby tj. wyniku obserwacji chorych nieleczonych, a większość doniesień pochodzi sprzed 60-100 lat (*Galmarini 2015*). W ramach analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono szybkie wyszukiwanie danych dotyczących naturalnego przebiegu raka piersi, w tym raka HR-dodatniego.

W retrospektywnej pracy *Bloom 1964* uwzględniono karty szpitalne 250 kobiet z rozpoznaniem nieoperacyjnego raka piersi, skierowanych do *Middlesex Hospital* w latach 1805-1933 i obserwowanych do zgonu. W momencie przyjęcia do szpitala u większości pacjentek guza zaklasyfikowano jako stadium IV (74,4%) lub III (23,2%) według systemu Manchester. Chore nie zostały poddane terapii w jakiegokolwiek postaci – leczeniu chirurgicznemu ani radioterapii. Odsetki chorych przeżywających 3, 5 i 10 lat wyniosły, odpowiednio, 44%, 18% i 4%. Obserwowane przeżycie korelowało ze stopniem złośliwości histologicznej guza – mediana przeżycia wyniosła 47,3; 39,2 oraz 22,0 miesiące, odpowiednio w przypadku raka G1, G2 i G3. Pięciu lat nie przeżyła żadna chora na raka G3, przy 22-procentowej przeżywalności chorych na raka o niższym stopniu histologicznej złośliwości. W żadnym przypadku nie odnotowano spontanicznej regresji choroby (*Bloom 1964*).

W pracy *Bloom 1964* przedstawiono ponadto przegląd starszych prac, opisujących przeżywalność nieleczonych chorych na raka piersi w innych seriach przypadków (Tabela 7). Wartości uzyskane przez innych autorów kształtowały się na poziomie zbliżonym do ocenionego w badaniu *Bloom 1964*.

Tabela 7. Przegląd wskaźników przeżywalności nieleczonych chorych na raka piersi (*Bloom 1964*)

Badanie	N	Odsetek chorych przeżywających dany okres			
		3 lata	5 lat	10 lat	15 lat
<i>Greenwood 1926</i>	651	34%	16%	b.d.	b.d.
<i>Daland 1927</i>	100	b.d.	22%	5%	0%
<i>Nathanson 1936</i>	100	40%	18%	5%	0%
<i>Forber 1931</i>	64	30%	17%	b.d.	b.d.
<i>Bloom 1964</i>	250	44%	18%	3,6%	0,8%

Średnie przeżycie od wystąpienia objawów, oszacowane na podstawie połączenia danych z opublikowanych prac (N = 1 091), oszacowano na 38,7 miesięcy (zakres: 30,2-39,8 mies.) (*Bloom 1964*). Podobne wyniki otrzymali autorzy publikacji *Galmarini 2015*, w której na podstawie analizy danych pochodzących z różnych prób (N = 2 315; w tym części uwzględnionych w pracy *Bloom 1964*) średnie przeżycie wśród chorych nieleczonych oszacowano na 3,05 lat.

Należy podkreślić, że powyższe dane historyczne dotyczą heterogenicznej grupy chorych, uwzględniającej zarówno raki agresywne, jak i indolentne. W szczególności w historycznych pracach nie wyodrębniano stanu receptorowego pacjentek oraz statusu HER-2.

Istotnym, klasycznym czynnikiem wpływającym na rokowanie jest **stopień zaawansowania** raka piersi, zarówno kliniczny jak i patomorfologiczny w przypadku chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu, ustalany w oparciu o wyniki badań mikroskopowych według klasyfikacji pTNM (*PUO 2014*). Według aktualnego piśmiennictwa średni odsetek 5-letnich przeżyć chorych na raka piersi w Polsce szacowany jest na 74%, jednak jest on znacznie niższy u pacjentek z zaawansowanym rakiem: 25% w III i poniżej 5% w IV stadium zaawansowania nowotworu (*Krzemieński 2015*).

W przypadku pacjentek z wczesnym stadium nowotworu, bez przerzutów do węzłów chłonnych dołu pachowego najważniejszym czynnikiem określającym ryzyko nawrotu jest wielkość guza pierwotnego. Ryzyko nawrotu rośnie proporcjonalnie do wielkości guza i dla guzów o średnicy 3-6 cm wynosi 36-38%, a dla guzów o średnicy > 6 cm – 47% (*Brębowicz 2011*). W przypadku chorych, u których możliwe jest przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego korzystne jest przeprowadzenie zabiegu osz-

czędzającego (Sarsenov 2016). Według danych literaturowych częstość występowania wznów po mastektomii może sięgać 45% (Sas-Korczyńska 2011), natomiast w przypadku BCS wynosi ona około 8%-10% (Malinowski 2004, Wang 2013). Na podstawie danych z amerykańskiej bazy SEER pochodzących od łącznie 132 149 chorych z rozpoznaniem wczesnych stadiów raka piersi oszacowano, że średni odsetek 5-letnich przeżyć był najwyższy wśród chorych poddanych zabiegowi oszczędzającemu pierś (97%) w porównaniu do chorych, u których wykonano mastektomię (94%) lub mastektomię połączoną z radioterapią (90%) (Agarwal 2014). Na pogorszenie rokowania po zabiegu oszczędzającym pierś wpływa m.in. zwiększony rozmiar guza (> 2 cm) (Sarsenov 2016). Zastosowanie leczenia neoadjuwantowego w tej grupie pacjentek pozwala na zmniejszenie rozmiarów guza i poprawia ich rokowanie (Vergine 2013).

Wśród chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi wdrożenie leczenia neoadjuwantowego pozwala na uzyskanie operacyjności i zmniejszenie rozległości wycięcia poprzez zastosowanie zabiegu oszczędzającego pierś. Należy zauważyć, że czynniki ryzyka wystąpienia nawrotu choroby po mastektomii w tej grupie pacjentek oraz po leczeniu neoadjuwantowym i zabiegu oszczędzającym są zbliżone i obejmują stwierdzenie stopnia N2 i N3 wg klasyfikacji pTNM, naciekanie węzłów chłonnych, wieloogniskowy wzór choroby resztkowej oraz rozmiar guza pierwotnego > 2 cm średnicy (Bucholz 2015).

W ocenie rokowania raka piersi wskazuje się również na istotną rolę typu histopatologicznego i **stopnia złośliwości histologicznej (G-grade)** ocenianego według zmodyfikowanej skali Blooma-Richardsona, w której wyższy wynik punktowy oznacza większą złośliwość nowotworu i gorsze rokowania chorej (Jeleń 2011).

Podtypy immunohistochemiczne raka piersi charakteryzują się różnym przebiegiem oraz w odmienny sposób reagują na leczenie systemowe. Podtyp luminalny A charakteryzuje się najbardziej korzystnym rokowaniem. Podtyp luminalny B cechuje się zaś zróżnicowanym rokowaniem, zależnym od ekspresji HER2. Jednak wyższy stopień proliferacji komórkowej obserwowany w podtypie B warunkuje jego gorsze rokowanie w porównaniu z podtypem A. W przypadku podtypu histologicznego *basal-like*, z ujemnym stanem receptorów hormonalnych i brakiem nadekspresji/amplifikacji HER2, jest ono wyjątkowo niekorzystne (guz niewrażliwy na hormonoterapię i terapię anty-HER2) (Tarkowski 2011, Pieńkowski 2014).

Szczególnie źle rokującym podtypem jest HER2-dodatni rak piersi cechujący się agresywnym przebiegiem, wysokim indeksem proliferacji komórkowej i szczególną zdolnością do tworzenia przerzutów odległych (Ferretti 2007). Obecność nadmiernej ekspresji HER2 jest uznawana za niezależny zły czyn-

nik rokowniczy raka piersi. W badaniu *Kennecke 2010* uwzględniono pacjentki z rozpoznaniem wczesnego raka piersi ustalonym w latach 1986-1992 (N = 3726). Mediana przeżycia chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego (*HER-2 enriched* – ER-/PR-/HER2+) należała do najkrótszych i wyniosła 0,7 roku – w porównaniu z przeżyciem chorych na raka luminalnego A – 2,2 lata, luminalnego B - 1,6 roku i w grupie raka luminalnego/HER2 (ER+ i/lub PR+ i HER2+) – 1,3 roku.

Ponadto, jak wykazano, nadmierna ekspresja HER2 (w porównaniu z nowotworami HER-ujemnymi) związana jest z gwałtownym zniesieniem efektu cytotoksycznego chemioterapii, pomimo początkowej wrażliwości guza na taką terapię i przyczynia się do szybszego wystąpienia nawrotu choroby w tej grupie chorych (*Ferretti 2007*).

Warto zauważyć, że rokowanie w analizowanej populacji jest stosunkowo korzystne, ze względu na wrażliwości na leczenie hormonalne oraz brak ekspresji HER2. Status receptorów steroidowych uznawany jest za najważniejszy czynnik rokowniczy raka piersi (*PUO 2014*).

1.2.6. Epidemiologia

Rak piersi jest drugim po raku płuca najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie (*Szewczyk 2011*) i najczęstszym nowotworem występującym u kobiet – około 1,67 miliona nowych przypadków zdiagnozowanych w 2012 roku, co stanowi 25% wszystkich nowotworów (*GLOBOCAN 2012*). W większości krajów w ciągu ostatnich 25 lat obserwowany jest około 30% wzrost zapadalności na raka piersi, przy czym zmiany są w dużym stopniu uwarunkowane geograficzne. Narażenie na raka piersi jest wielokrotnie wyższe w krajach rozwiniętych niż w krajach rozwijających się. Standaryzowane współczynniki zapadalności dla Ameryki Północnej, Australii i krajów północnej i zachodniej Europy wynoszą 90-100 przypadków na 100 000 osób i należą do najwyższych na świecie. Z kolei najniższa zapadalność (< 25 przypadków na 100 000) jest obserwowana w większości krajów Afryki, a także w Azji Południowo-Wschodniej. Ponad połowa (55%) nowo rozpoznanych przypadków raka piersi przypada na kraje uprzemysłowione. Z drugiej strony od końca lat 80-tych XX. wieku w krajach tych obserwuje się stabilizację lub nawet niewielki spadek wskaźników śmiertelności. Ponad połowa wszystkich zgonów z powodu raka piersi przypada na kraje rozwijające się (*Szewczyk 2011*).

Polska należy do krajów Europy Środkowo-Wschodniej o średniej zapadalności na raka piersi, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań we wszystkich grupach wiekowych kobiet. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce (*PUO 2014*).

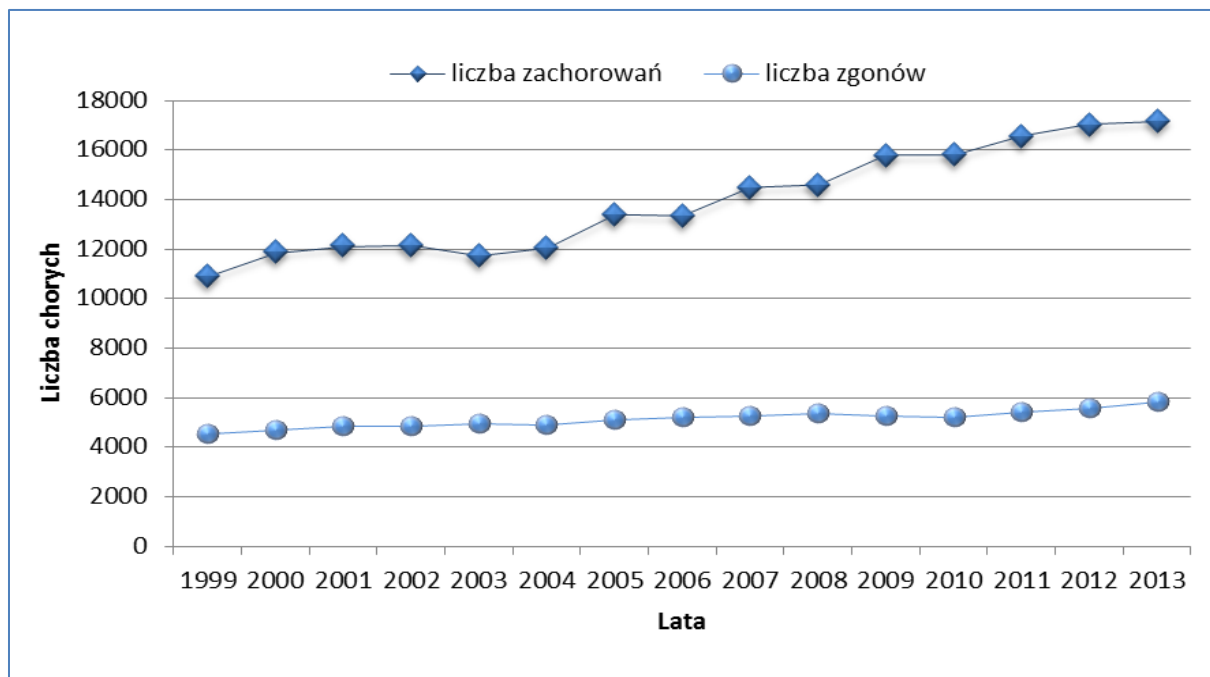
W roku 2014 standaryzowany współczynnik zapadalności na raka piersi wyniósł w Polsce 51,6, co stanowiło 22% wszystkich zarejestrowanych nowotworów u kobiet (*KRN 2017*).

Wraz ze wzrostem zapadalności odnotowuje się równocześnie spadek współczynnika śmiertelności w grupie wiekowej kobiet 20-49 oraz jego stabilizację w kolejnym przedziale wiekowym (50-69 lat). U kobiet w starszym wieku (> 70 lat) nadal obserwuje się wysoką umieralność z powodu raka piersi (*Szewczyk 2011*). Związane jest to ze zmianą struktury zaawansowania wykrywanych i rejestrowanych nowotworów piersi - częściej wykrywane są nowotwory we wczesnym stadium (*Smaga 2014*). W 2010 roku odnotowano w Polsce ogółem 5 226 zgonów z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności: 13,7/100 000). W roku 2012 współczynnik umieralności na raka piersi wśród kobiet w Polsce wyniósł 14,1 (5 574 zgony), a w roku 2013 14,5 (5 816 zgonów), zaś w 2014 14,77 (5975 zgonów) (*KRN 2017*).

Głównym źródłem polskich danych jest Krajowy Rejestr Nowotworów, zgodnie z którym rak piersi był pierwszym pod względem zachorowalności oraz drugim pod względem umieralności nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet w Polsce: w 2014 roku zarejestrowano 17 506 nowych zacho-

rowań na raka piersi i 6 965 zgonów z powodu tego nowotworu (KRN 2017). Dla ukazania trendu w zachorowaniach i zgonach z powodu tej jednostki chorobowej na wykresie poniżej przedstawiono dane z lat 1999-2013.

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów (w latach 1999-2013) z powodu raka piersi wśród kobiet w Polsce (KRN 2017).



dane pochodzące z okresu do 30 czerwca 2013 r.

Wykonane przez Zakład Epidemiologii Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie prognozy dotyczące zapadalności na raka piersi w Polsce w latach 2010-2025, przedstawione w publikacji *Didkowska 2009*, wskazują na zwiększanie się zachorowalności na nowotwory piersi we wszystkich grupach wiekowych, z największym wzrostem w grupie kobiet między 50. a 69. rokiem życia. Przewidywana na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowalność na raka piersi w 2015 r. wyniesie ok. 17,5 tys. chorych w każdym wieku i z rozpoznaniem w dowolnym stadium zaawansowania. Liczba ta może wzrosnąć do ok. 19,3 tys. przypadków w 2020 roku i ok. 21,1 tys. przypadków w roku 2025.

Chorobowość jednoroczna na nowotwór piersi dla Polski w 2012 roku wyniosła 15,8 tys. natomiast 3- i 5-letnia odpowiednio 43,8 tys. i 67,9 tys. (*PTO 2014*). Natomiast zgodnie z szacunkami Ministerstwa Zdrowia w 2016 r. w Polsce odnotowanych zostanie 20,3 tys. nowych przypadków nowotworów złośliwych piersi, a chorobowość 5-letnia w 2016 r. będzie wynosić 82 551. Należy podkreślić, że zgodnie z przewidywaniami wartość ta będzie stanowić najwyższą spośród chorobowości onkologicznych (*MPZ 2015*).

Dodatkowo w wyniku szybkiego przeglądu literatury odnaleziono informacje na temat epidemiologii hormonozależnego raka piersi. Dane zebrano w tabeli poniżej.

[Redacted Table]

Imię i nazwisko	Wiek	Opis choroby	Leczenie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

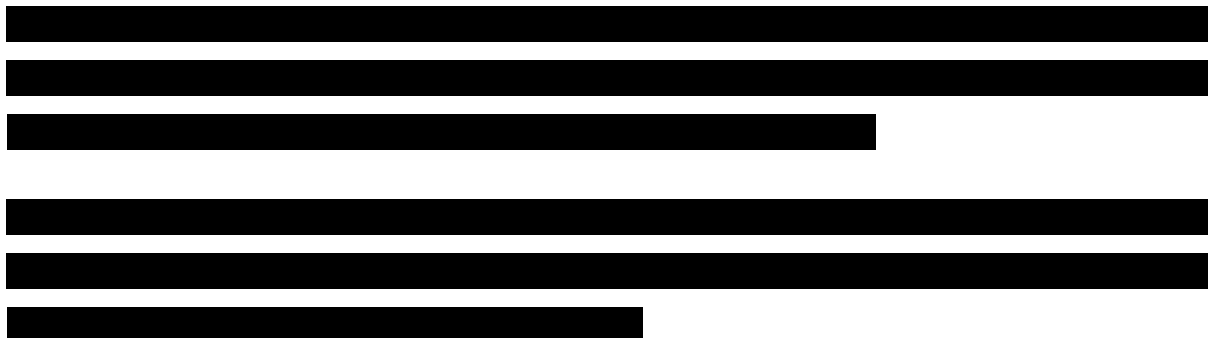
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



1.2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne wynikające z raka piersi

Ocena obciążenia społeczno-ekonomicznego wiążącego się z chorobowością na raka piersi składa się z kosztów ponoszonych przez pacjentki oraz społeczeństwo i płatnika publicznego. W toku analizy możemy wyróżnić nakłady bezpośrednie (tj. koszty opieki zdrowotnej czy też środki wynikające z zapewnienia świadczeń zdrowotnych) oraz nakłady pośrednie (tj. straty finansowe z tytułu absencji chorobowej, utraconej oraz obniżonej produktywności).

Diagnostyka raka piersi opiera się między innymi o odpowiednie pobranie materiału tkankowego do badania histopatologicznego. Jedną z metod, która może mieć w tym przypadku zastosowanie jest biopsja mammotoniczna. Zgodnie z danymi prezentowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia w 2015 odnotowano 5812 hospitalizacji związanych z tą procedurą, ze średnią wartością hospitalizacji wynoszącą 2059,38 zł. Ponad 99% z nich dotyczyło kobiet (NFZ 2017).

Analizując dane publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP) można przedstawić szacunkowe koszty hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego sutka (ICD 10 C.50). System JGP wyróżnia grupę J.08, tj. choroby złośliwe piersi – w roku 2015 w ramach NFZ rozliczono 5361 hospitalizacji o sumarycznym koszcie przekraczającym 9 milionów złotych. Poziom świadczeń w latach 2013-2015 utrzymywał się na podobnym poziomie. Nakłady ponoszone w zadanym przedziale czasowym przedstawiono w tabeli poniżej (NFZ 2017).

Tabela 9. Koszty hospitalizacji rozliczne w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu złośliwych chorób piersi (kod J.08) w latach 2013-2015 (NFZ 2017).

Rok	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji	Liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD 10 C.50
2013	5758	6571	1686,68 zł	4562
2014	5542	6683	1757,09 zł	4991
2015	5361	6538	1744,85 zł	5259

Oddzielną grupę rozliczenia pobytów w szpitalu związanych z nowotworem złośliwym sutka (ICD10 C50) stanowią świadczenia z zakresu chirurgii – różne rodzaje zabiegów mastektomii oraz rekonstrukcji, wśród których Narodowy Fundusz Zdrowia wyróżnia radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją (grupa J.01), kompleksowe zabiegi w obrębie piersi (grupa J.02), duże zabiegi w obrębie piersi (grupa J.03) czy zabiegi rekonstrukcyjne piersi (grupa J.04). Koszty ponoszone w związku z hospitalizacjami z tytułu wymienionych zabiegów chirurgicznych w roku 2015 przekroczyły 120 milionów złotych. Szczegółowe dane dotyczące nakładów finansowych Narodowego Funduszu Zdrowia za rok 2015 w analizowanym zakresie przedstawia tabela poniżej (NFZ 2017).

Tabela 10. Koszty hospitalizacji rozliczne w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu zabiegów chirurgicznych związanych z rakiem piersi (kod J.01-J.04) w 2015 roku (NFZ 2017).

Grupa	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji
J01	630	648	8896,11 zł
J02	15268	15663	5362,92 zł
J03	6553	6747	3386,91 zł
J04	1333	1605	4826,68 zł

Kolejnym aspektem obciążenia ekonomicznego związanego z chorobowością na raka piersi są świadczenia społeczne w ramach Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Ocena obciążenia systemu ubezpieczeń społecznych w Polsce może zostać przeprowadzona w oparciu o dane publikowane przez ZUS, które uwzględniają niezdolność do pracy, zarówno czasową (absencja chorobowa) jak długotrwałą. Statystyki te prowadzone są w oparciu o przyczyny z dokładnością co do jednostki chorobowej zdefiniowanej zgodnie z klasyfikacją ICD-10. Obejmują one osoby z prawem do zasiłku chorobowego podlegających ubezpieczeniu w Zakładzie Ubezpieczeń Społecznych, tj. z wykluczeniem rolników indywidualnych oraz członków ich rodzin, a także tzw. służb mundurowych. Pozwala to wysunąć wniosek, że

dane te mają charakter orientacyjny oraz wartości mogą być zaniżone w stosunku do stanu rzeczywistego w odniesieniu do całej populacji.

W 2015 roku w ZUS zostało zarejestrowanych 44 920 zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy z tytułu choroby własnej spowodowanej nowotworem złośliwym sutka (ICD-10 C.50) wydanych osobom ubezpieczonym w ZUS na łączną liczbę 1 074 620 dni absencji chorobowej (ZUS 2017) (Tabela 11). Analizując dane z lat poprzednich obserwowany jest wzrost ilości wydawanych zaświadczeń lekarskich co przekłada się na większą skumulowaną liczbę dni absencji chorobowej.

Tabela 11. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej z powodu z tytułu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C.50) osób ubezpieczonych w ZUS (ZUS 2017).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2015	1 074 620	44 920
2014	1 021 195	42 303
2013	974 497	39 876

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy, przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2015 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C.50) otrzymało 2 691 osób, natomiast orzeczenie ponowne 942 osoby (z czego 99% w obu przypadkach stanowiły kobiety) (Tabela 12). Odnosząc dane te do lat poprzednich obserwowany jest wzrost wydanych orzeczeń pierwszorazowych o 7% oraz porównywalna ilość orzeczeń ponownych (wydano ich o 1% mniej) w porównaniu z rokiem 2014. Zestawiając zaś rok 2014 oraz 2013 ilość orzeczeń wzrosła odpowiednio o 11% i 9% (ZUS 2017).

Tabela 12. Orzeczenia ustalające uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego wydane przez lekarzy orzeczników z tytułu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C.50) osób ubezpieczonych w ZUS (ZUS 2017).

Rok	Orzeczenia pierwszorazowe				Orzeczenia ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2015	2 704	12	2 691	1	942	4	937	-
2014	2 531	17	2 514	-	954	6	948	-
2013	2 270	8	2 260	2	874	6	868	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowi orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. Wśród osób, którym w 2015 r. wydano orzeczenie pierwszorazowe i ponowne w związku z niezdolnością do pracy z tytułu nowotworu złośliwego sutka kobiety stanowiły 97,8 % (1 516 orzeczeń pierwszorazowych) i 98,5% (3 251 orzeczeń ponownych). Warto zauważyć, że wśród wydanych orzeczeń (zarówno pierwszorazowych, jak i ponownych) 17% stanowiły pacjentki, którym orzeczono całkowitą niezdolność do samodzielnej egzystencji, a odpowiednio 56% i 29% pacjentki ze stwierdzoną całkowitą niezdolnością do pracy (Tabela 13).

Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne wydane przez lekarzy orzeczników ZUS dla celów rentowych z tytułu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C.50) osób ubezpieczonych w ZUS (ZUS 2017).

Rok	Orzeczenia pierwszorazowe				Orzeczenia ponowne			
	ogółem	Mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ustalające niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2015	271	4	258	9	594	9	569	16
2014	282	4	264	14	577	4	558	15
2013	272	4	263	5	560	3	546	11
ustalające całkowitą niezdolność do pracy								
2015	872	7	852	13	950	10	937	3
2014	903	3	892	8	1 036	15	1 016	5
2013	968	5	960	3	1 031	9	1 018	4
ustalające częściową niezdolność do pracy								
2015	407	1	406	-	1 755	8	1 745	2
2014	403	1	402	-	1 716	11	1 704	1
2013	406	3	403	-	1 705	14	1 689	2
orzeczenia do celów rentowych ogółem								
2015	1 550	12	1 516	22	3 299	27	3 251	21

Rok	Orzeczenia pierwszorazowe				Orzeczenia ponowne			
	ogółem	Mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2014	1 588	8	1 558	22	3 329	30	3 278	21
2013	1 646	12	1 626	8	3 296	26	3 253	17

W przypadku pacjentów pełnoletnich, którzy stali się całkowicie niezdolni do pracy z powodu naruszenia sprawności organizmu, która powstała przed ukończeniem przez nich 18. roku życia bądź w trakcie trwania nauki na studiach II stopnia (do ukończenia 25 lat) oraz studiów III stopnia lub aspirantury naukowej przysługuje im do prawo do renty socjalnej. Rentę socjalną z tytułu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C.50) w roku 2015 przyznano 17 osobom, w latach 2014 i 2013 zaś odpowiednio 20 i 13 pacjentom. Warto zauważyć, że wszystkie z analizowanych świadczeń dotyczyły kobiet (ZUS 2017).

Przedstawione powyżej dane dotyczyły świadczeń pobieranych z Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z tytułu choroby własnej ubezpieczonego. Należy jednak pamiętać, że istnieje również możliwość skorzystanie z zasiłku opiekuńczego w związku z chorobą członka rodziny czy też świadczeń związanych z opieką nad dziećmi wynikających z choroby współmałżonka. W związku z brakiem danych co do ilości takowych w związku z nowotworem złośliwym piersi zostały one pominięte.

Zakład Ubezpieczeń Społecznych w ramach prewencji rentowej prowadzi zindywidualizowaną rehabilitację leczniczą. W roku 2013 z tego rodzaju świadczenia skorzystało 1 209 pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C.50), wśród których był 1 mężczyzna. Zestawiając wartość tą z rokiem 2012 (828 pacjentek korzystających ze świadczeń z zakresu onkologii gruczołu piersiowego oraz 40 pacjentek korzystających ze świadczeń z innych zakresów, ale mających rozpoznane zasadnicze nowotworu złośliwego sutka) obserwujemy wzrost świadczeń o 39%. Dane co do kolejnych lat nie są uwzględnione w dostępnych statystykach ZUS (ZUS 2017).

Straty ponoszone przez społeczeństwo z powodu raka piersi obejmują również koszty utraconej produktywności z powodu przedwczesnej śmierci oraz koszty obniżonej produktywności. Według opublikowanego w 2013 r. raportu całkowite koszty utraconej produktywności z powodu przedwczesnej śmierci chorych na raka piersi w Polsce w 2012 r. kształtowały się na poziomie 884,3 mln złotych. Z kolei przeciętne koszty obniżonej produktywności pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi wynoszą średnio ponad 35 tys. zł w ciągu roku, przy czym najwyższe koszty dotyczyły najmłodszych chorych w wieku poniżej 45 lat (blisko 69 tys. zł). Należy więc zauważyć, że ze względu na skalę zachorowalności rak piersi w Polsce generuje bardzo wysokie koszty obniżonej i utraconej produktywności,

które w wymiarze kraju stanowią istotną stratę polskiego sektora finansów publicznych (*Smaga 2014*).

Jak już wspomniano społeczne koszty raka piersi obejmują oprócz wyżej opisanych obciążeń dla systemu ubezpieczeń społecznych oraz sektora publicznego również koszty pośrednie i bezpośrednie ponoszone przez pacjentów oraz ich rodziny. Stanowi to istotne zagadnienie, ze względu na fakt, że chorują zarówno osoby zamożne jak i niezamożne, co dodatkowo może implikować szereg problemów organizacyjno-finansowych. Rzeczywiste obciążenie finansowe pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi oszacowane w badaniu ankietowym kształtuje się na poziomie 14,1 tysiąca złotych rocznie. Wartość ta uwzględnia zarówno koszty bezpośrednio związane z chorobą (koszty medyczne – leki, sprzęt medyczny, konsultacje lekarskie, badania lekarskie oraz inne) oraz koszty ponoszone w związku z procesem leczenia (koszty niemedyce – dojazd, zakwaterowanie, zapewnienie opieki dzieciom oraz inne). Dodatkowo budżet rodzinny pacjentów narażony jest na koszty pośrednie (dochody utracone przez osoby chore oraz członków rodziny w związku z procesem leczenia) (*Bogusławski 2014*). Dane dotyczące realnych kosztów związanych z leczeniem raka piersi w odniesieniu do obciążenia pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 14. Roczne koszty ponoszone przez pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi (opracowanie własne na podstawie danych zawartych w Bogusławski 2014).

Kategoria	Wiek [lata]			Ogółem (dane ważone względem grup wiekowych)
	Poniżej 45	45-59	Powyżej 60	
Koszty medyczne	7 536 zł	4 432 zł	4 224 zł	4 976 zł
Koszty niemedyce	7 043 zł	5 212 zł	4 261 zł	5 224 zł
Koszty pośrednie	6 218 zł	5 965 zł	224 zł	3 871 zł
Koszt całkowity	20 797 zł	15 609 zł	8 709 zł	14 071 zł

1.2.8. Wpływ raka piersi na jakość życia

Analizując obciążenie społeczno-ekonomiczne wynikające z chorobowości na raka piersi należy również uwzględnić utratę jakości życia pacjentek jaką niesie ze sobą analizowana jednostka chorobowa. Wysokie wskaźniki epidemiologiczne związane są ze znacznym lękiem odczuwanym przez kobiety, również te których stan zdrowia pozostaje dobry (*Perry 2007*). Badania przekrojowe pokazują, że w przypadku pacjentek z rakiem piersi około 1/3 z nich spełnia kryteria zaburzeń depresyjnych, a 6% zaburzeń lękowych ocenianych wg. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (*Mosher 2013, Willis 2015*). Z tego względu szczególnie istotne u chorych na raka w stadium zaawansowanym

jest stosowanie leczenia charakteryzującego się możliwie niską toksycznością, umożliwiającą wydłużanie przeżycia bez pogorszenia jakości życia pacjentek związanego z działaniami niepożądanymi.

W badaniu *Hsu 2013* oceniano wskaźniki jakości życia u pacjentek z miejscowym rakiem piersi (T1-3, N0-1, M0) oraz ich zmianę w trakcie terapii oraz po leczeniu. Jako grupę kontrolną uwzględniono kobiety zgłaszające się do badań mammograficznych, u których nie zdiagnozowano nowotworu gruczołu piersiowego. Wykazano poprawę jakości życia poddanych leczeniu pacjentek wraz z upływem czasu oraz odnotowano szybki powrót do aktywności zawodowej. Porównanie z grupą kontrolną zaś dowiodło, że funkcjonowanie społeczne oraz osobiste kobiet, które przeszły leczenie onkologiczne pozostaje zbliżone do populacji ogólnej. Obserwowano jedynie różnice w sferze kognitywnej oraz finansowej, uzyskując niższe wyniki dla pacjentek dotkniętych rakiem piersi (*Hsu 2013*). Warto zauważyć, że grupą badaną w cytowanej pracy stanowią kobiety z niezaawansowanym nowotworem piersi, większość z nich poddano leczeniu oszczędzającemu gruczoł piersiowy.

Inną metodą leczenia raka piersi jest mastektomia, która wywiera znamieny wpływ na życie pacjentek – powodując obniżenie jakości życia w wymiarze nie tylko fizyczności, ale również w sferze emocjonalnej oraz wpływa na sposób pełnienia ról społecznych. Z badania oceniającego jakość życia kobiet po zabiegu amputacji piersi wynika, że 57,1% z nich nie powróciła do pracy zawodowej po mastektomii, zaś 55,7% ankietowanych nie udało się osiągnąć pełnej sprawności fizycznej (*Musiał 2013*). Biorące udział w badaniu kobiety najwyżej oceniły jakość życia w sferze fizycznej, najniżej zaś w dziedzinie psychologicznej. Obniżenie jakości życia wiązało się z lękiem przed przedwczesną śmiercią, mniejszą sprawnością fizyczną, obawą o swoje zdrowie, uczuciem skrępowania przed znajomymi, partnerem i dziećmi, brakiem możliwości zarobienia pieniędzy, niższy poziom dochodów finansowych czy też niższym statusem społecznym. Warto zauważyć, że cytowane badanie przeprowadzone została na grupie pacjentek zrzeszonych w klubie Amazonek. Można więc sądzić, że doświadczyły one większego wsparcia instytucjonalnego niż populacja ogólna chorych po mastektomii (*Musiał 2013*).

Na podstawie przytoczonych prac można wysunąć wniosek, że zastosowanie skutecznego leczenia, zwłaszcza oszczędzającego pozwala na utrzymanie jakości życia pacjentek na porównywalnym z populacją ogólną poziomie. Niezwykle istotnym wydaje się dążenie do zabiegów operacyjnych o jak najmniejszej rozległości.

Skutkiem długoterminowym związanym z chorobowością na raka piersi jest obniżenie płodności związane z analizowanym schorzeniem czy też jego procesem terapeutycznym, a szacunkowo w krajach zachodnich 6-7% kobiet diagnozowanych jest przed 40 rokiem życia (*Christinat 2012*). Stres związany z chorobą, objawy lękowe wynikające z sytuacją w której znalazły się chore czy też zaburze-

nia obrazu własnej tożsamości płciowej mogą mieć istotny wpływ na decyzję o macierzyństwie w wieku późniejszym. Wstępne wyniki badania *Helping Ourselves, Helping Others HOHO: The Young Women's Breast Cancer Study* wykazały, iż jedynie połowa ankietowanych rozważała macierzyństwo po zakończeniu leczenia raka piersi. Co więcej stosowana chemioterapia wiąże się z ryzykiem wtórnego braku miesiączki, zależnym od wielu czynników (takich jak wiek, tryb życia, stosowany schemat leczenia, czas trwania leczenia czy też czynniki osobnicze chorych). Przykładowo zastosowanie 6 cykli FEC u kobiet poniżej 40 roku życia wiąże się z 38% ryzykiem wtórnego braku miesiączki. Część retrospektywnych badań klinicznych wykazało również wzrost ryzyka poronienia, porodu przedwczesnego czy też niskiej masy urodzeniowej płodu u chorych leczonych z powodu raka piersi w okresie przed-koncepcyjnym. Leczenie onkologiczne w przypadku raka piersi może również prowadzić do przedwczesnej menopauzy, która rzutuje na jakość życia pacjentek oraz ogranicza ich płodność (*Christinat 2012*).

1.2.9. Wytyczne praktyki klinicznej

1.2.9.1. Ogólne zasady leczenie raka piersi

Decyzja o wyborze metody leczenia raka piersi zależy od stopnia zaawansowania i szeregu cech kliniczno-patologicznych oraz molekularnych nowotworu (*Cortazar 2014*). Metody leczenia raka piersi można podzielić na:

- **metody operacyjne:**

- **mastektomię** polegającą na amputacji piersi wraz z węzłami chłonnymi pachy, bez naruszania ciągłości mięśnia piersiowego (jeżeli nowotwór nie nacieka powięzi mięśnia piersiowego większego) lub z usunięciem całego mięśnia piersiowego (jeżeli guz jest bardzo duży lub nacieka powięzi mięśnia piersiowego). Mastektomię wykonuje się u chorych w I i II stopniu zaawansowania choroby, a u chorych z III stopniem zaawansowania po wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej (*Krzemieński 2015, PUO 2014*),
- **operację oszczędzającą** (z ang. *breast conserving treatment, BCT*) polegającą na wycięciu guza z marginesem zdrowych tkanek oraz usunięciu węzłów chłonnych dołu pachowego (jeżeli w biopsji węzła wartowniczego wykazano obecność przerzutów), a po której zawsze stosowane jest leczenie uzupełniające (radioterapia, chemioterapia lub hormonoterapia w zależności od indywidualnych wskazań). BCT wykonywana jest u chorych w 0, I, II stadium choroby, jeżeli największy wymiar guza nie przekracza 3-5 cm. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy zastosowanie operacji oszczędzającej może być możliwe także u chorych, które pierwotnie

nie kwalifikowały się do takiego leczenia z powodu rozmiaru guza, ale u których po zastosowaniu indukcyjnego (neoadjuwantowego) leczenia systemowego uzyskano jego zmniejszenie (*Krzemieniecki 2015, PUO 2014*),

- **biopsję węzła wartowniczego** – które stanowi formę badania diagnostycznego wykonywanego u kobiet, u których w badaniu klinicznym stwierdza się wolne od przerzutów (z wyjątkiem obecności pojedynczych komórek raka lub mikroprzerzutów) pachowe węzły chłonne (cecha N0). W przypadku stwierdzenia przerzutów w węźle wartowniczym należy wykonać limfadenektomię pachową (usunięcie pachowych węzłów chłonnych), natomiast brak przerzutów pozwala na uniknięcie niniejszego zabiegu (*Krzemieniecki 2015, PUO 2014*),
- **radioterapię**, która obecnie najczęściej stosowana jest w terapii pooperacyjnej (adjuwantowej) w zaawansowanych stadiach raka, rzadziej w ramach radioterapii paliatywnej (istnieje możliwość zastosowania leczenia napromienianiem objawowych zmian przerzutowych do OUN, kości czy też zespołów uciskowych spowodowanych przez zmiany nowotworowe), a jeszcze rzadziej jako radioterapia przedoperacyjna (*Krzemieniecki 2015, PUO 2014*),
- **leczenie systemowe**, w tym:
 - **neoadjuwantowe (indukcyjne) leczenie systemowe** u chorych na raka piersi w stadium miejscowego zaawansowania (chore pierwotnie operacyjne: T3N0-1M0, pierwotnie nieoperacyjne: T4N0-1M0, w tym rak zapalny lub każde TN2M0) obejmujące chemioterapię i hormonoterapię, jako opcję do wyboru u chorych po menopauzie, z niskim stopniem proliferacji nowotworu, z silną ekspresją ER i PgR (u chorych przed menopauzą w leczeniu indukcyjnym nie zaleca się stosowania hormonoterapii),
 - **uzupełniające leczenie systemowe**, które stosuje się u większości chorych po radykalnym leczeniu operacyjnym w celu zniszczenia mikroprzerzutów, niewykrywalnych klinicznie, a które obejmuje chemioterapię (stosowaną głównie w przypadku raków potrójnie ujemnych oraz rutynowo w skojarzeniu z trastuzumabem w przypadku guzów HER2-dodatnich) i hormonoterapię (stosowaną u chorych z obecnością ekspresji receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych; u chorych przed menopauzą stosuje się przede wszystkim tamoksyfen, a u pacjentek po menopauzie tamoksyfen lub inhibitory aromatazy),
 - **leczenie systemowe chorych na raka piersi w stadium uogólnionym**, które jest stosowane u chorych z przerzutami odległymi, w celu uzyskania remisji ognisk przerzutowych lub też łagodzenia objawów zaawansowanego nowotworu oraz spowolnienia tempa przebiegu choroby

by nowotworowej. Najczęściej stosuje się: antracykliny, docetaksel, paklitaksel, winorelbine czy kapecytabinę. U chorych z obecnością ekspresji receptorów estrogenowych i przeciwskażaniem dla chemioterapii podaje się inhibitor aromatazy w skojarzeniu z terapią anty-HER2. Jeżeli występuje oporność na trastuzumab, zaleca się zastosowanie lapatynibu (wewnątrzkomórkowego inhibitora kinazy tyrozynowej receptorów HER1 i HER2) w skojarzeniu z cytostatykiem kapecytabiną. Warunkiem jest niepowodzenie leczenia z użyciem antracyklin, taksanów i trastuzumabu (Krzemieniecki 2015, PUO 2014).

1.2.9.2. Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi

Zgodnie z zaleceniami *Polskiej Unii Onkologii* spośród chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi można wyróżnić pacjentki „pierwotnie operacyjne” (T3N0-1M0) i „pierwotnie nieoperacyjne” (T4N0-2M0, w tym rak zapalny lub każde TN2M0). U części chorych w stopniu T3N0-1M0 można zastosować pierwotne leczenie chirurgiczne, jednak u większości chorych w tej grupie, a także chorych z pierwotnie nieoperacyjnym stopniu IIIA i w stopniu IIIB pierwszym etapem jest indukcyjne (neoadjuwantowe) leczenie systemowe (Wykres 2), które może obejmować chemioterapię lub hormonoterapię, stosowaną u chorych po menopauzie z silną ekspresją ER i PgR (PUO 2014).

W ramach chemioterapii stosowanej w leczeniu indukcyjnym (neoadjuwantowym) wykorzystuje się schematy używane w pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym (Tabela 15), przy czym zaleca się wykorzystanie schematów wielolekowych z udziałem antracyklin i taksanów. U chorych na raka potrójnie ujemnego można rozważyć w ramach wstępnego leczenia schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny, a u chorych na raka HER2-dodatniego skojarzenie chemioterapii systemowej z trastuzumabem (PUO 2014).

Ponadto, jak wskazano w wytycznych nie należy dzielić chemioterapii indukcyjnej na okres przed i po zabiegu operacyjnym, a całe leczenie, niezależnie od stopnia regresji guza, należy przeprowadzić w okresie przedoperacyjnym (PUO 2014).

Tabela 15. Schematy chemioterapii wykorzystane w leczeniu indukcyjnym i uzupełniającym raka piersi (PUO 2014).

Nazwa schematu	Schemat leczenia, dawkowanie
AC	<ul style="list-style-type: none"> doksorubicyna: 60 mg/m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid: 600 mg/m² i.v. dzień 1. <p>Liczba cykli, rytm: 4 cykle, co 21 dni</p>
FAC	<ul style="list-style-type: none"> fluorouracyl: 500 mg/m² p.o. dzień 1. doksorubicyna: 50 mg/m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid: 500 mg/m² i.v. dzień 1.

Nazwa schematu	Schemat leczenia, dawkowanie
	Liczba cykli, rytm: 6 cykli, co 21 dni
FEC	<ul style="list-style-type: none"> fluorouracyl: 500 mg/ m² i.v. dzień 1. epirubicyna: 75 mg/m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid: 500 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli, rytm: 6 cykli, co 21 dni
FEC 100	<ul style="list-style-type: none"> fluorouracyl: 500 mg/ m² i.v. dzień 1. epirubicyna: 100 mg/m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid: 500 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli, rytm: 6 cykli, co 21 dni
A → CMF	<ul style="list-style-type: none"> doksorubicyna: 60 mg/m² i.v. dzień 1. × 4 co 21 dni, a następnie: schemat CMF × 4
AC → P	<ul style="list-style-type: none"> doksorubicyna: 60 mg/m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid: 600 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli, rytm: 4 cykle, co 21 dni, a następnie: <ul style="list-style-type: none"> paklitaksel: 80 mg/m² co tydzień przez 12 tygodni
AT	<ul style="list-style-type: none"> doksorubicyna: 50 mg/m² i.v. dzień 1. docetaksel: 75 mg/ m² i.v. dzień 1. Liczba cykli, rytm: 6 cykli, co 21 dni
AC ¹ → T	<ul style="list-style-type: none"> doksorubicyna: 60 mg/m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid: 600 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli, rytm: 4 cykle, co 21 dni, a następnie: <ul style="list-style-type: none"> docetaksel: 100 mg/ m² i.v. dzień 1. × 4
TAC	<ul style="list-style-type: none"> docetaksel: 75 mg/ m² i.v. dzień 1. doksorubicyna: 50 mg/m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid: 500 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli, rytm: 6 cykli, co 21 dni (we wszystkich cyklach wspomaganie GCSF)
TC	<ul style="list-style-type: none"> docetaksel: 75 mg/ m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid: 600 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli, rytm: 4 cykle, co 21 dni
FEC → T	<ul style="list-style-type: none"> fluorouracyl: 500 mg/ m² i.v. dzień 1. epirubicyna: 100 mg/m² i.v. dzień 1. cyklofosfamid: 500 mg/m² i.v. dzień 1. Liczba cykli, rytm: 3 cykle, co 21 dni, a następnie: <ul style="list-style-type: none"> docetaksel: 100 mg/ m² i.v. dzień 1. × 3, rytm co 21 dni
CMF	<ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid: 100 mg/m² p.o. dzień 1.-14. metotreksat: 40 mg/m² i.v. dzień 1. i 8. fluorouracyl: 600 mg/m² i.v. dzień 1 i 8. Liczba cykli, rytm: 6 cykli, co 28 dni
CD / TCH	<ul style="list-style-type: none"> docetaksel: 75 mg/ m² i.v. dzień 1. karboplatyna AUC 6 dzień 1. Schemat stosowany u chorych z dodatnim stanem HER2 i przeciwwskazaniami do antracyklin (możliwość stosowania równocześnie z trastuzumabem)

1 schemat AC można także stosować w wersji intensywnej (*dose-dense*) — cykle co 14 dni z czynnikami pobudzającymi kolonizację komórek szpiku;
GCSF czynniki pobudzające kolonizację granulocytów.

Z kolei w ramach hormonoterapii preferowane są inhibitory aromatazy. U kobiet po menopauzie zasady doboru indukcyjnej hormonoterapii są identyczne jak w przypadku leczenia uzupełniającego. U chorych przed menopauzą nie zaleca się stosowania hormonoterapii. W przypadku pacjentek z obciążeniami internistycznymi należy rozważyć wdrożenie hormonoterapii. Indukcyjną hormonoterapię stosuje się przez 4-6 miesięcy lub do uzyskania maksymalnej odpowiedzi klinicznej, a następnie kontynuuje w okresie pooperacyjnym. W przypadku braku odpowiedzi na ten rodzaj indukcyjnej terapii zaleca się zastosowanie chemioterapii.

W dalszej kolejności, w zależności od odpowiedzi na indukcyjne leczenie systemowe, stosuje się radioterapię lub postępowanie chirurgiczne (Wykres 2). Postępowanie to u większości chorych obejmuje amputację piersi, a w przypadku pacjentów, u których doszło do zmniejszenia rozmiarów guza pod wpływem leczenia indukcyjnego zabieg oszczędzający. W przypadku chorych, u których nie uzyskano remisji nowotworu pozwalającej na przeprowadzenie leczenia operacyjnego, można zastosować radioterapię, która w części przypadków umożliwia wykonanie późniejszej amputacji (*PUO 2014*).

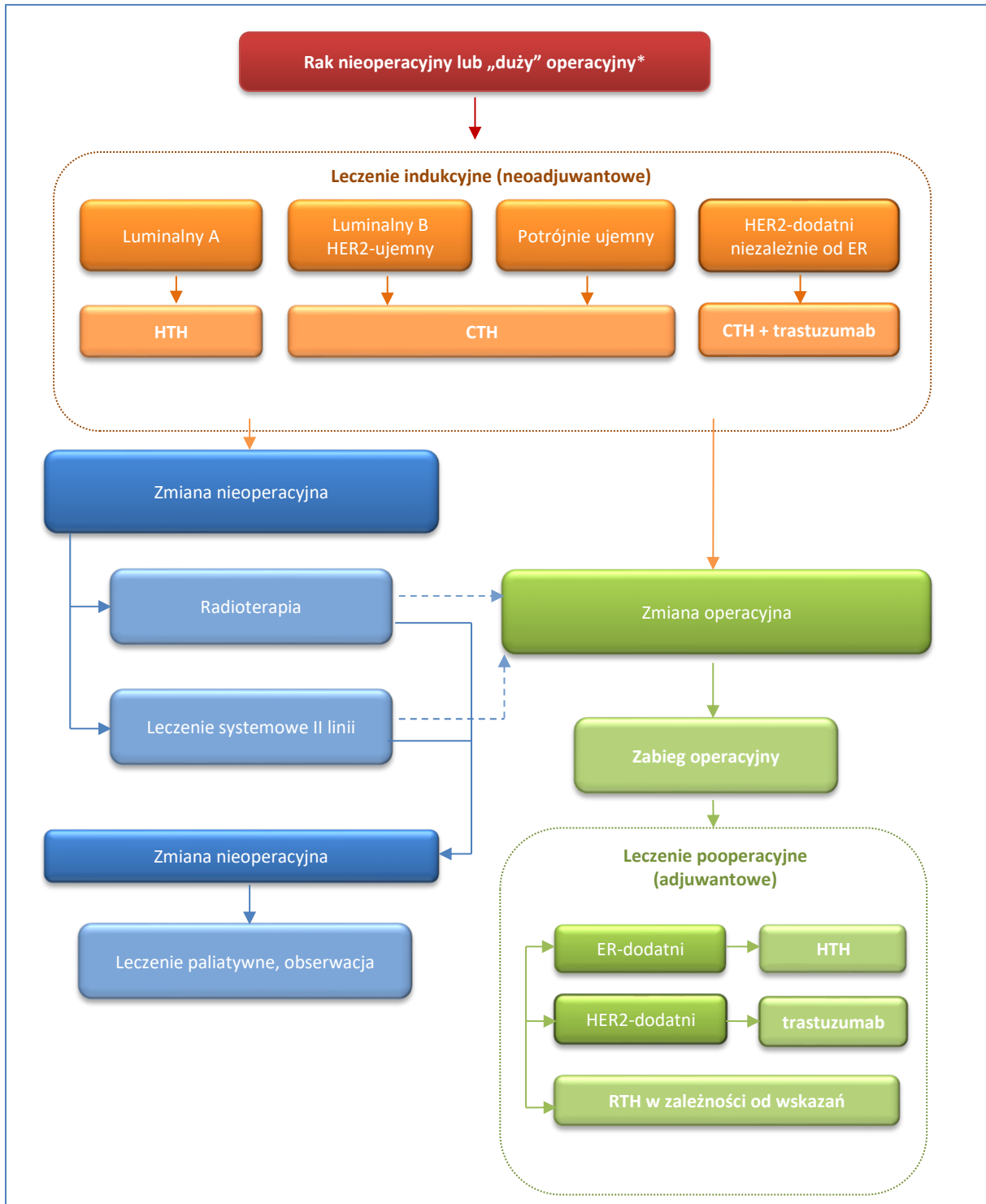
Wskazania do pooperacyjnego leczenia systemowego (Wykres 2) należy określić na podstawie oceny czynników wymienionych w odniesieniu do chorych we wcześniejszych stadiach (w tym zwłaszcza ekspresji ER/PgR i HER2) oraz dodatkowo oceny odpowiedzi na systemowe leczenie indukcyjne (odpowieź kliniczna i patologiczna). Jeśli w leczeniu indukcyjnym podano 6-8 cykli chemioterapii (zalecane postępowanie), nie ma wskazań do podawania kolejnych cykli po zabiegu operacyjnym. Zastosowanie uzupełniającej chemioterapii jest wskazane u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi pod wpływem indukcyjnej (neoadjuwantowej) hormonoterapii. **U chorych z ekspresją ER/PgR należy zastosować uzupełniającą hormonoterapię według ogólnie przyjętych zasad**, a u osób z nadmierną ekspresją HER2 wskazane jest zastosowanie trastuzumabu przez 12 miesięcy.

Wybór leku w ramach pooperacyjnej hormonoterapii zależy od stanu menopauzalnego chorej. Do leczenia tamoksyfenem (w dawce 20 mg dziennie) kwalifikują się wszystkie chore z ekspresją ER i/lub PgR, bez względu na wiek i stan menopauzalny. Okres takiej terapii trwa standardowo 5 lat, a wyniki ostatnich badań (prób *ATLAS* i *aTTom*) wskazują, że korzystne może być jego dwukrotne wydłużenie, zwłaszcza u pacjentek z podwyższonym ryzykiem nawrotu, na przykład z powodu przerzutów do węzłów chłonnych. Względnymi przeciwwskazaniami do podawania tamoksyfenu są: zespół zakrzepowozatorowy w wywiadzie i przerost błony śluzowej macicy. Zaleca się także unikania jednoczesnego stosowania tego preparatu z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami enzymu CYP2D6 (np. fluoksetyną, paroksetyną, sertralina czy fluwoksaminą). Drugą grupę leków wykorzystywaną u chorych po naturalnej menopauzie (ale także po kastracji lub w skojarzeniu z farmakologiczną supresją czynności

jajników) są inhibitory aromatazy: anastrozol (1 mg/dobę), letrozol (2,5 mg/dobę) i eksemestan (25 mg/dobę). U pacjentek po 60. roku życia, u których menopauza wystąpiła w ciągu ostatniego roku lub w związku z chemioterapią, konieczna jest biochemiczna weryfikacja stanu hormonalnego. Stosowanie inhibitorów aromatazy wiąże się z podwyższonym ryzykiem osteoporozy i złamań kości, więc przed wdrożeniem leczenia konieczna jest ocena gęstości kości. Natomiast w czasie leczenia zaleca się uzupełnianie niedoborów wapnia i witaminy D₃ oraz regularne monitorowanie gęstości mineralnej kości (przynajmniej co 2 lata). U pacjentek po menopauzie można zastosować tamoksyfen i inhibitory aromatazy sekwencyjnie. Inhibitory aromatazy jako jedyne leczenie lub w sekwencji z tamoksyfenem są preferowane u chorych z podwyższonym ryzykiem nawrotu. W celu zahamowania hormonalnej czynności jajników stosuje się też kastrację (ablację) lub farmakologiczną supresję jajników przy użyciu leków z grupy analogów GnRH (gosereliny i leuproreliny) (PUO 2014).

Ponadto u chorych w stopniu III poddanych leczeniu operacyjnemu należy zawsze zastosować uzupełniającą radioterapię z objęciem ściany klatki piersiowej i okolicy nadobojczykowej. Decyzja o uwzględnieniu węzłów chłonnych okolicy pachowej jako obszaru selektywnego napromieniania uzależniona jest od ryzyka nawrotu (określanego indywidualnie na podstawie zaawansowania wyjściowego oraz wyniku badania histopatologicznego) (PUO 2014).

Wykres 2. Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (na podstawie PUO 2014).



* niekwalifikujący się do BCT;
 HTH hormonoterapia;
 CTH chemioterapia;
 RTH radioterapia.

1.2.9.3. Leczenie przerzutowego raka piersi

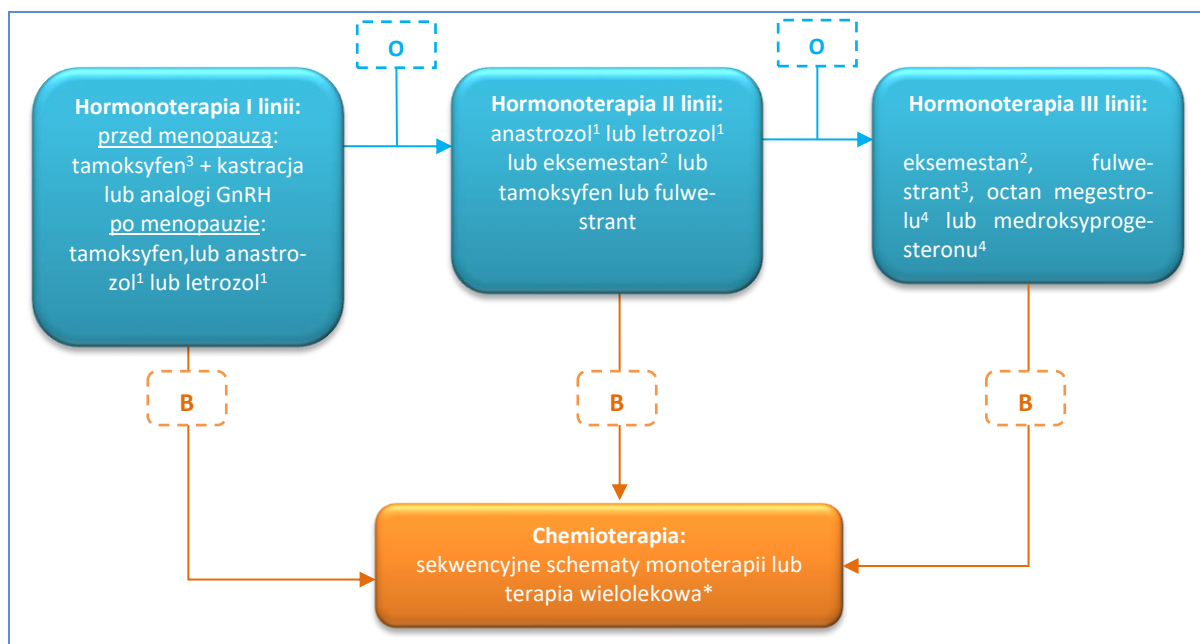
O wyborze leczenia u pacjentów w stopniu IV decyduje szereg czynników molekularnych i klinicznych m.in. liczba, objętość i umiejscowienie zmian nowotworowych, dynamika rozwoju zmian nowotworowych, ekspresja ER/PgR i stan HER2 w ognisku pierwotnym i przerzutowym czy stan ogólnej sprawności. Ogółem celem podstawowym leczenia raka w stadium uogólnienia jest wydłużenie przeżycia oraz poprawa jakości życia pacjentek – ma więc ono charakter paliatywny (PUO 2014).

U chorych z obecnością receptorów steroidowych (rak piersi ER/PgR-dodatni) należy zawsze rozważyć zastosowanie hormonoterapii. Alternatywą postępowania w hormonozależnym uogólnionym raku piersi jest chemioterapia, którą należy zastosować u chorych z szybką progresją nowotworu i z masywnym zajęciem narządów mięszzowych lub obecnością objawów wymagających uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego, lub w przypadku niezyskania odpowiedzi na uprzednią hormonoterapię. Nie zaleca się stosowania jednocześnie hormonoterapii i chemioterapii (PUO 2014).

Hormonoterapia

Rodzaj stosowanej hormonoterapii jest zależny przede wszystkim zależne od stanu menopauzalnego chorej – często stosuje się przy tym terapię sekwencyjną. Jednak zastosowanie II i III linii leczenia hormonalnego raka piersi jest celowe wyłącznie u chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź bądź długotrwałą stabilizację pod wpływem I linii terapii. Poniższy wykres prezentuje sekwencję leczenia zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi.

Wykres 3. Leczenie zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi (na podstawie PUO 2014).



* w zależności od oceny stanu klinicznego pacjentki;

- ¹ niesteroidowe inhibitory aromatazy;
- ² steroidowy inhibitor aromatazy;
- ³ antyestrogen;
- ⁴ gestageny;
- O odpowiedź obiektywna lub długotrwała stabilizacja choroby;
- B brak odpowiedzi.

Wytyczne wskazują, że łączenie kilku metod hormonoterapii jest niecelowe – dopuszcza się jedynie skojarzenie tamoksyfenu i kastracji (chirurgicznej bądź farmakologicznej), które u chorych przed menopauzą jest skuteczniejsze niż monoterapia.

W leczeniu I linii chorych przed menopauzą stosuje się skojarzenie tamoksyfenu z kastracją i analogiem GnRH. **U chorych po menopauzie w leczeniu I linii** wykorzystuje się tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy. **W leczeniu II linii**, które zależy od terapii prowadzonych w I linii, pacjentkom podaje się niesteroidowe (anastrozol, letrozol) lub steroidowe (eksemestan) inhibitory aromatazy, tamoksyfen bądź fulwestrant. W następnych liniach hormonoterapii można wdrożyć leczenie eksemestaniem, fulwestrantem, octanem megestrolu lub octanem medroksyprogesteronu. Szczegóły na temat dawkowania wymienionych leków zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 16. Leki hormonalne oraz ich dawki stosowane w leczeniu raka piersi (PUO 2014).

Lek	Dawka dobową
Tamoksyfen	20 mg codziennie doustnie
Anastrozol ¹	1 mg codziennie doustnie
Letrozol ²	2,5 mg codziennie doustnie
Eksemestan ³	25 mg codziennie doustnie
Goserelina	3,6 mg co 28 dni podskórnie
Leuprorelina	11,25 mg co 3 miesiące podskórnie lub domięśniowo
Fulwestrant	500 mg 1., 14. i 28. dniu, a następnie co 28 dni domięśniowo
Octan megestrolu	160 mg codziennie doustnie
Octan medroksyprogesteronu	500-1000 mg codziennie doustnie

- ¹ u chorych z cechą HER2+ możliwość kojarzenia z trastuzumabem;
- ² u chorych z cechą HER2+ możliwość kojarzenia z lapatynibem (w Polsce nierefundowane);
- ³ u chorych z opornością na niesteroidowy inhibitor aromatazy (nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 12-miesięcznego okresu po zakończeniu uzupełniającego leczenia oraz progresja choroby w czasie lub w ciągu miesiąca po zakończeniu paliatywnego leczenia).

Inhibitory aromatazy wskazane są u pacjentek po menopauzie, u których stwierdzono nawrót nowotworu w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego tamoksyfenem lub które mają przeciwwskazania do wdrożenia leczenia tym preparatem, np. żylny zespół zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie. W przypadku chorych, u których zaobserwowano progresję po wcześniejszym leczeniu

(uzupełniającym lub w okresie rozsiewu) niesteroidowym inhibitorem aromatazy można zastosować tamoksyfen lub eksemestan. Z kolei połączenie eksemestanu z ewerolimusem, które wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z samą tylko hormonoterapią, może być zastosowane u chorych z nawrotem w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu uzupełniającego leczenia niesteroidowym inhibitorem aromatazy i u pacjentek z progresją i po paliatywnej hormonoterapii (PUO 2014).

Chemioterapia

Należy podkreślić, że nie istnieje standardowe postępowanie w wyborze schematu chemioterapii u chorych na uogólnionego raka piersi. Uwzględniając stan kliniczny chorej można rozważać zastosowanie wielosekwencyjnej monoterapii lub skojarzenie wielu leków, które rozważa się w przypadku konieczności osiągnięcia szybkiej remisji ze względu na masę przerzutów lub gwałtowną progresję. Uzyskanie zadowalającej skuteczności klinicznej i akceptowalnego profilu toksyczności chemioterapii, jest przesłanką do wdrożenia II linii takiego leczenia (Ekiert 2011, PUO 2014). Zastosowanie kolejnych linii chemioterapii u chorych z progresją jest celowe, jeśli pod wpływem poprzedniego leczenia uzyskano korzyść kliniczną. Schematy zawierające paklitaksel czy docetaksel umożliwiają uzyskanie nieco wyższego odsetka remisji niż schematy oparte na antracyklinach, przy porównywalnym czasie przeżycia całkowitego (PUO 2014). Szczegółowe zestawienie leków i schematów ich podawania w leczeniu uogólnionego raka piersi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Schematy chemioterapii stosowane w uogólnionym raku piersi (PUO 2014).

Nazwa schematu	Schemat leczenia ¹	Dawkowanie	Częstość podawania
AC	dokсорubicyna cyklofosfamid	60 mg/m ² w 1. dniu 600 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
EC	epirubicyna cyklofosfamid	75 mg/m ² w 1. dniu 600 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
FAC	fluorouracyl ⁴ dokсорubicyna cyklofosfamid	500 mg/m ² w 1. dniu 50 mg/m ² w 1. dniu 500 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
FEC	fluorouracyl epirubicyna cyklofosfamid	500 mg/m ² w 1. dniu 75-100 mg/m ² w 1. dniu 500 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
CMF	cyklofosfamid ⁴ metotreksat fluorouracyl	100 mg/m ² w 1-14. dniu 40 mg/m ² w 1. i 8. dniu 600 mg/m ² w 1. i 8. dniu	co 28 dni
AT	dokсорubicyna docetaksel ²	50 mg/m ² w 1. dniu 75 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
AP	dokсорubicyna paklitaksel ³	50 mg/m ² w 1. dniu 175 mg/m ² w 2. dniu	co 21 dni, ze wspomaganiem GCSF

Nazwa schematu	Schemat leczenia ¹	Dawkowanie	Częstość podawania
DOX	doksorubicyna	20 (lub 60-75) mg/m ² w 1. dniu	co 7 (lub 21) dni
	pegylowana doksorubicyna liposomalna	50 (lub 60-75) mg/m ²	co 28 dni
	niepegylowana liposomalna doksorubicyna	60-75 mg/m ²	co 21 dni
NA	winorelbina	25 mg/m ² w 1. i 8. dniu	co 21 dni
	doksorubicyna	50 mg/m ² w 1. dniu lub 25-30 mg/m ² w 1. i 8. dniu	
NF*	winorelbina	25 mg/m ² w 1. i 8. dniu	co 21 dni
	fluorouracyl	500 mg/m ² w 1. i 8. dniu	
	fluorouracyl	750 mg/m ² w 1-5. dniu	
	kapecytabina ⁴	950 mg/m ² /2 × dziennie w 1-14. dniu	
DC*	docetaksel	75 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
	kapecytabina ⁴	950 mg/m ² /2 × dzień w 1-14. dniu	
PG*	paklitaksel	175 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
	gemcytabina	1250 mg/m ² w 1. i 8. dniu	
KG*	karboplatyna	AUC2 w 1. i 8. dniu	co 21 dni
	gemcytabina	1000 mg/m ² w 1. i 8. dniu	
PXL	paklitaksel	80 mg/m ²	co 7 dni
DXL	docetaksel	75 mg/m ² w 1. dniu	co 21 dni
Kapecytabina*	kapecytabina ⁴	2500 mg/m ² (2 × 1250 mg) w 1-14. dniu	co 21 dni
VRB*	winorelbina	25-30 mg/m ² lub 60-80 mg/m ² doustnie	co 21 dni lub dawkowanie ciągłe 1 × tydz.
Erybulina	erybulina***	1,4 mg/m ² iv. w 1. i 8. dniu	co 21 dni

¹ leki podawane we wlewie dożylnym;

² wlew 1-godzinny;

³ wlew 3-godzinny;

⁴ doustnie;

* schematy stosowane głównie w II i kolejnych liniach leczenia;

** obecnie paklitaksel stosuje się często w mniejszych, cotygodniowych dawkach;

*** obecnie nie podlega refundacji w Polsce

1.2.9.4. Monitorowanie postępu choroby oraz ocena wyników leczenia, rehabilitacja

Pacjentki z rakiem piersi powinny pozostawać w ścisłych obserwacjach onkologicznych, również po zakończeniu leczenia. Jako cele badań kontrolnych wymienia się wczesne wykrycie nawrotu choroby (zarówno w aspekcie miejscowym jak i regionalnym) czy też nowotworów wtórnych, obserwacje późnych powikłań oraz ocena późnych wyników leczenia (PUO 2014).

Monitorowania pacjentek (z ang. *follow-up*) realizowane jest poprzez kontrole onkologiczne. Zaleca się, aby w pierwszym okresie obserwacji (3 lata po zakończeniu leczenia) wizyty lekarskie odbywały

się co 3-6 miesięcy, zaś w drugim (kolejne 2 lata) nie rzadziej niż raz w roku (ASCO 2016). Najważniejsze znaczenie w wykryciu wznowy ma badanie fizykalne. Nie zaleca się rutynowych badań obrazowych w opiece onkologicznej nad chorą. W przypadku pacjentek poddanych zabiegowi oszczędzającemu mammografia zalecana jest nie wcześniej niż po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia i powinna być wykonywana raz do roku (Ruddy 2017).

Zwraca się również uwagę na rehabilitację chorej ukierunkowaną na poprawę zdrowia psychicznego i dobrostanu społecznego, a także na rehabilitację fizyczną metodami fizjoterapii na różnych etapach leczenia. Celem tej ostatniej powinno być zmniejszenie ryzyka wystąpienia wtórnych obrzęków limfatycznych kończyn po stronie operowanej (lub w przypadku ich wystąpienia – stosowanie kompleksowej terapii zachowawczej), przywrócenie sprawności w okolicy pasa barkowego u pacjentek po przebytej operacji chirurgicznej czy prewencja z terapią zachowawczą wad postawy związanych z mastektomią (PUO 2014).

1.2.9.5. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii neoadjuwantowej raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, przeprowadzono wyszukiwanie (z ang. *rapid review*) w obrębie portali oraz stron internetowych następujących towarzystw i związków medycznych:

- *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. (AGO)*,
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*,
- *European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA)* i *Society of Geriatric Oncology (SIOG)*,
- *European School of Oncology (ESO)* i *European Society of Medical Oncology (ESMO)*,
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *Polskiej Unii Onkologii (PUO)*,
- *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)*;
- *Cancer Care Ontario (CCO)*.

1.2.9.5.1. Wytyczne krajowe

Według zaktualizowanych w 2014 r. zaleceń **Polskiej Unii Onkologii (PUO)** w przypadkach raka piersi wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych (ER) lub progesteronowych (PgR), ale bez nadekspresji lub amplifikacji genu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2/neu), a także w razie wznowy miejscowej lub choroby przerzutowej, po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia zastosować można zarówno hormono-, jak i chemioterapię.

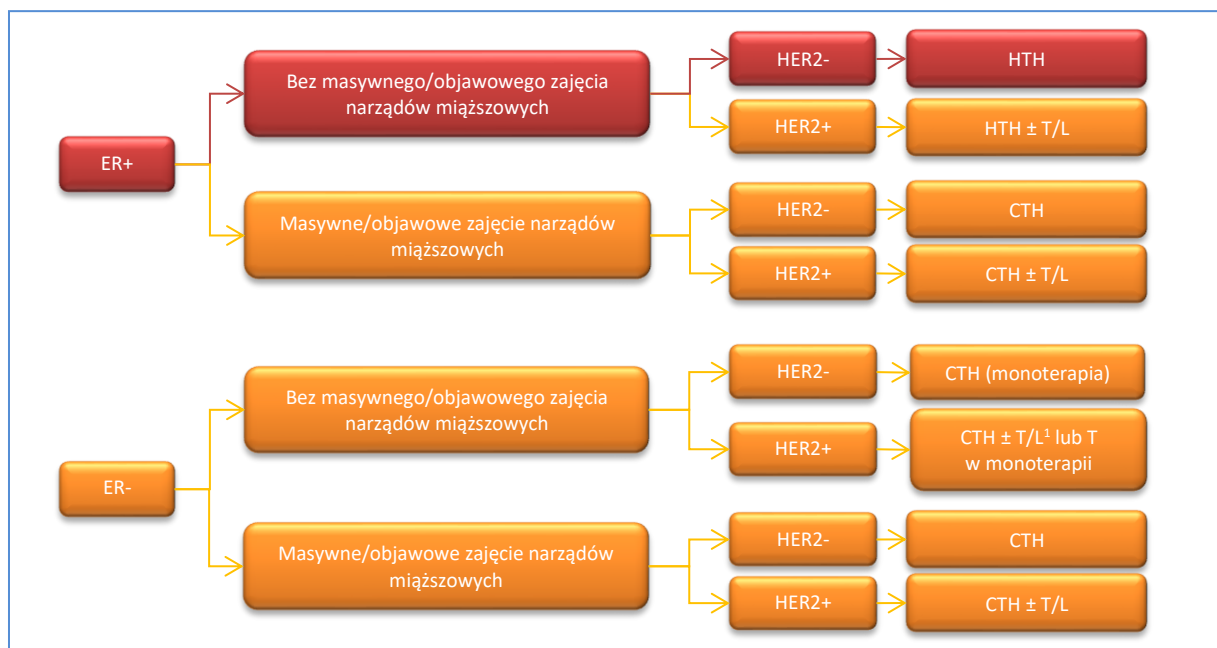
Zaawansowana choroba obejmuje zarówno uogólnienie procesu nowotworowego (IV stadium zaawansowania klinicznego), jak i nieoperacyjne zaawansowanie miejscowe (stadium IIIB-IIIC).

Leczenie choroby w postaci uogólnionej (IV stadium zaawansowania klinicznego) uzależnione jest od wielu czynników, w tym od ekspresji receptorów hormonalnych (ER/PgR) i HER-2/neu oraz od stopnia zajęcia narządów miękkich. W grupie pacjentek z **zaawansowanym procesem nowotworowym** leczenie ma charakter paliatywny, ukierunkowany głównie na wydłużenie życia oraz przede wszystkim poprawę jego jakości. Zawsze u takich chorych w pierwszej kolejności rozważyć należy hormonoterapię (HTH) jako metodę lepiej tolerowaną od chemioterapii (CTH), o ile wykazano ekspresję receptorów steroidowych. Brak ekspresji ER/PgR, szybka progresja choroby z masowym zajęciem narządów

dów mięszowych lub obecność objawów wymagających uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego jest wskazaniem do zastosowania chemioterapii (CTH). Odpowiedź na stosowane leczenie należy ściśle kontrolować – w przypadku HTH co 2-3 miesiące, natomiast w przypadku CTH co 2-3 cykle. Badania biochemiczne należy wykonywać co 4-8 tygodni (PUO 2014).

Postępowanie z chorymi na uogólnionego raka piersi podsumowuje poniższy wykres, na czerwono zaznaczono zalecone postępowanie w populacji docelowej w niniejszym raporcie.

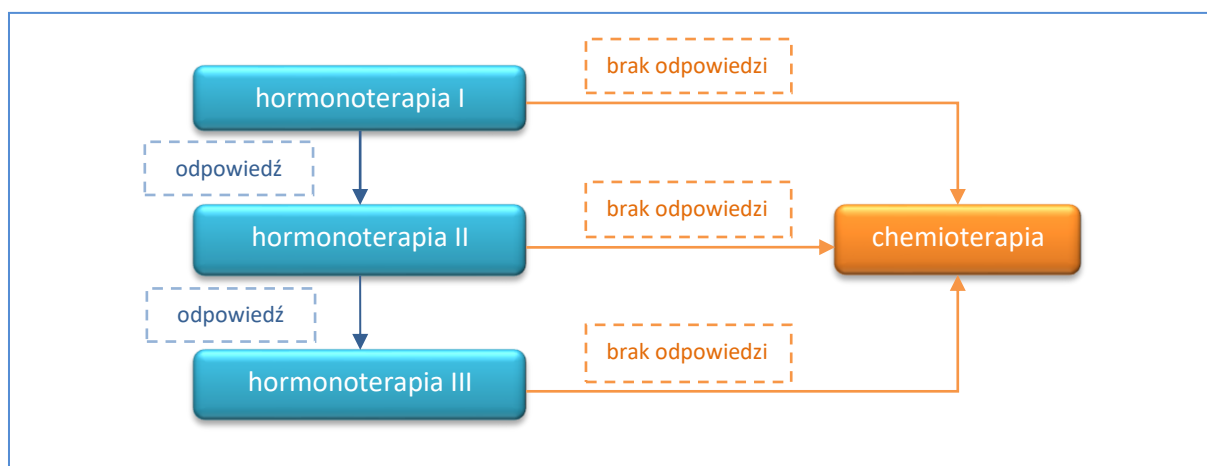
Wykres 4. Schemat hormonoterapii chorych z zaawansowaną miejscowo lub przerzutową chorobą (PUO 2014).



¹ skojarzenie lapatynibu z chemioterapią dotyczy chorych, które wcześniej otrzymały trastuzumab w uzupełniającym leczeniu; T - trastuzumab; L - lapatynib.

Zasadę prowadzenia hormonoterapii u chorych z zaawansowaną miejscowo lub przerzutową chorobą nowotworową, wrażliwą na leczenie hormonalne zaprezentowano na poniższym wykresie.

Wykres 5. Schemat leczenia zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi (PUO 2014).



Stosowanie kolejnych schematów hormonoterapii uzasadnione jest w przypadkach guzów, które wykazywały początkowo odpowiedź na takie leczenie. Brak odpowiedzi na HTH jest wskazaniem do zastosowania chemioterapii.

Odpowiedni wybór sposobu hormonoterapii uzależniony jest od stanu menozopausalnego chorej. Pacjentki w wieku przed menopauzą leczone są w pierwszej linii przy pomocy tamoksyfenu w skojarzeniu z kastracją lub analogami GnRH. Z kolei po menopauzie jako terapię pierwszej linii stosuje się hormonoterapię, tj. tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy. Natomiast w drugiej linii zastosowanie znajdują zarówno niesteroidowe (anastrozol lub letrozol), jak i steroidowe inhibitory aromatazy (eksemestan), dopuszcza się również leczenie tamoksyfenem u chorych po niepowodzeniu terapii niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (w przypadku braku przeciwwskazań do takiego leczenia) bądź fulwestrantem. W kolejnych liniach leczenia, w zależności od wcześniej podawanej substancji czynnej, stosuje się eksemestan, fulwestrant, octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu (PUO 2014).

1.2.9.5.2. Wytyczne zagraniczne

Eksperti niemieckiej **Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V.** zauważają, że w przerzutowym hormonozależnym raku piersi hormonoterapia stanowi leczenie pierwszego wyboru – wyjątek stanowi zaawansowanie choroby nowotworowej bezpośrednio zagrażające życiu chorych. U pacjentek przed menopauzą zaleca się:

- analog GnRH i tamoksyfen (lub supresję jajników lub tamoksyfen) (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1aA, rekomendacja w skali AGO ++);
- supresję jajników (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO +);

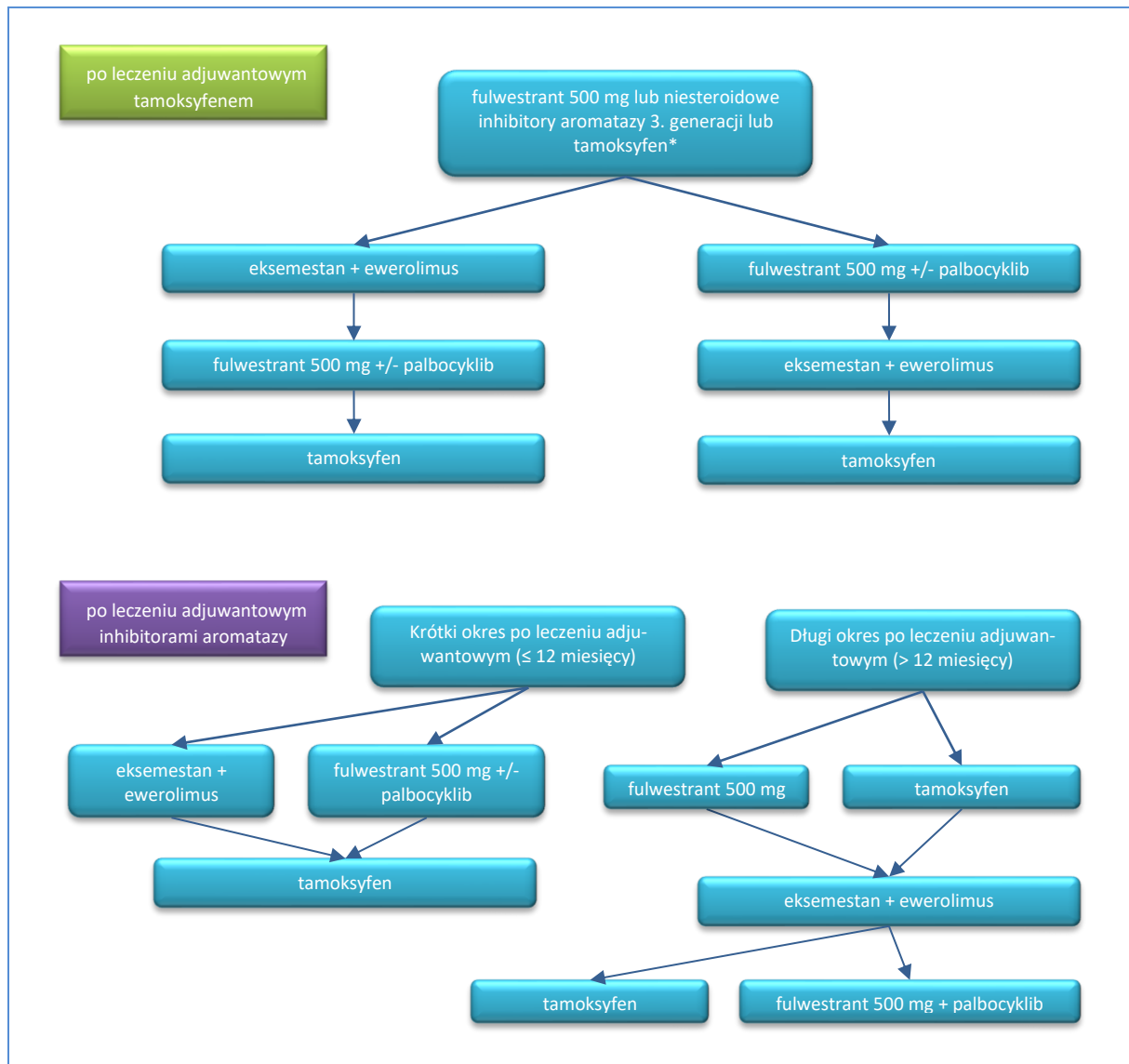
- tamoksyfen (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO +);
- analog GnRH i inhibitory aromatazy (pierwsza lub druga linia) (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO +);
- analog GnRH i fulwestrant (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bB, rekomendacja w skali AGO +);
- analog GnRH i fulwestrant z **palbocyklibem** (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bB, rekomendacja w skali AGO +);
- inhibitory aromatazy bez supresji jajników (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 3D, rekomendacja w skali AGO --).

Natomiast u chorych po menopauzie wskazane są:

- fulwestrant 500 mg (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bB, rekomendacja w skali AGO ++);
- inhibitory aromatazy (3. generacji, niesteroidowe lub steroidowe) (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1aA, rekomendacja w skali AGO ++);
- tamoksyfen (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1aA, rekomendacja w skali AGO ++);
- letrozol i **palbocyklib** (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bB, rekomendacja w skali AGO +);
- fulwestrant 500 mg i **palbocyklib** (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bB, rekomendacja w skali AGO +);
- eksemestan i ewerolimus (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bA, rekomendacja w skali AGO +);
- tamoksyfen i ewerolimus (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO +);
- octan medroksyprogesteronu/octan megestrolu (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1aA, rekomendacja w skali AGO +/-);
- fulwestrant 250 mg i anastrozol (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bB, rekomendacja w skali AGO +/-);
- walerian estradiolu 2-6 mg dziennie (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bC, rekomendacja w skali AGO +/-);
- powtórzenie wcześniejszych terapii (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 5D, rekomendacja w skali AGO +/-) (AGO 2016).

W dokumencie przedstawiono również schematy zastosowania kolejnych linii hormonoterapii z podziałem na schemat po adjuwantowym leczeniu tamoksyfenem lub inhibitorami aromatazy. Schematy te zilustrowano na poniższych wykresach.

Wykres 6. Schemat leczenia hormonalnego po terapii adjuwantowej tamoksyfenem lub inhibitorami aromatazy (AGO 2016).



* po długim okresie bez nawrotów.

Zgodnie z wytycznymi **American Society of Clinical Oncology** w zaawansowanym HER2-ujemnym i hormonozależnym raku piersi (lokalnie zaawansowanym/nieoperacyjnym lub przerzutowym poddanym terapii bez intencji radykalnej) standardową pierwszą linią leczenia jest hormonoterapia, z wyjątkiem z wyjątkiem zaawansowania choroby nowotworowej stwarzającej bezpośrednie zagrożenie życia oraz wystąpienia hormonooporności w kolejnych ocenach. Sytuacje zaawansowania choroby nowotworowej zagrażającej życiu chorej są niezwykle rzadkie. Terapia hormonalna stanowi podstawę leczenia w przypadku ekspresji receptorów steroidowych. Dodatkowo w przypadku pacjentek z ra-

kiem przerzutowym hormonoterapia nie jest wskazana jako terapia początkowa u chorych, u których podczas hormonoterapii adjuwantowej stwierdzono progresję w narządach trzewnych. W porównaniu z chemioterapią, zastosowanie hormonoterapii wiąże się z mniejszą toksycznością i lepszą jakością życia chorych (ASCO 2014, ASCO 2016). W przypadku raka przerzutowego amerykańskie rekomendacje zalecają kontynuowanie terapii do momentu wystąpienia progresji i nie zalecają łączenia hormonoterapii z chemioterapią. W pierwszej linii leczenia eksperci zalecają:

- inhibitory aromatazy u kobiet w wieku pomenopauzalnym;
- skojarzoną terapię niesteroidowymi inhibitorami aromatazy i fulwestrantem (podawany w dniu 1., 15. i 28., a następnie co miesiąc) w dawce 500 mg (może być podawana chorym wcześniej niepoddanych adjuwantowej hormonoterapii);
- zastosowanie supresji lub ablacji jajników u kobiet przed menopauzą, u których planowana jest hormonoterapia.

Z kolei w II linii leczenia rekomenduje się:

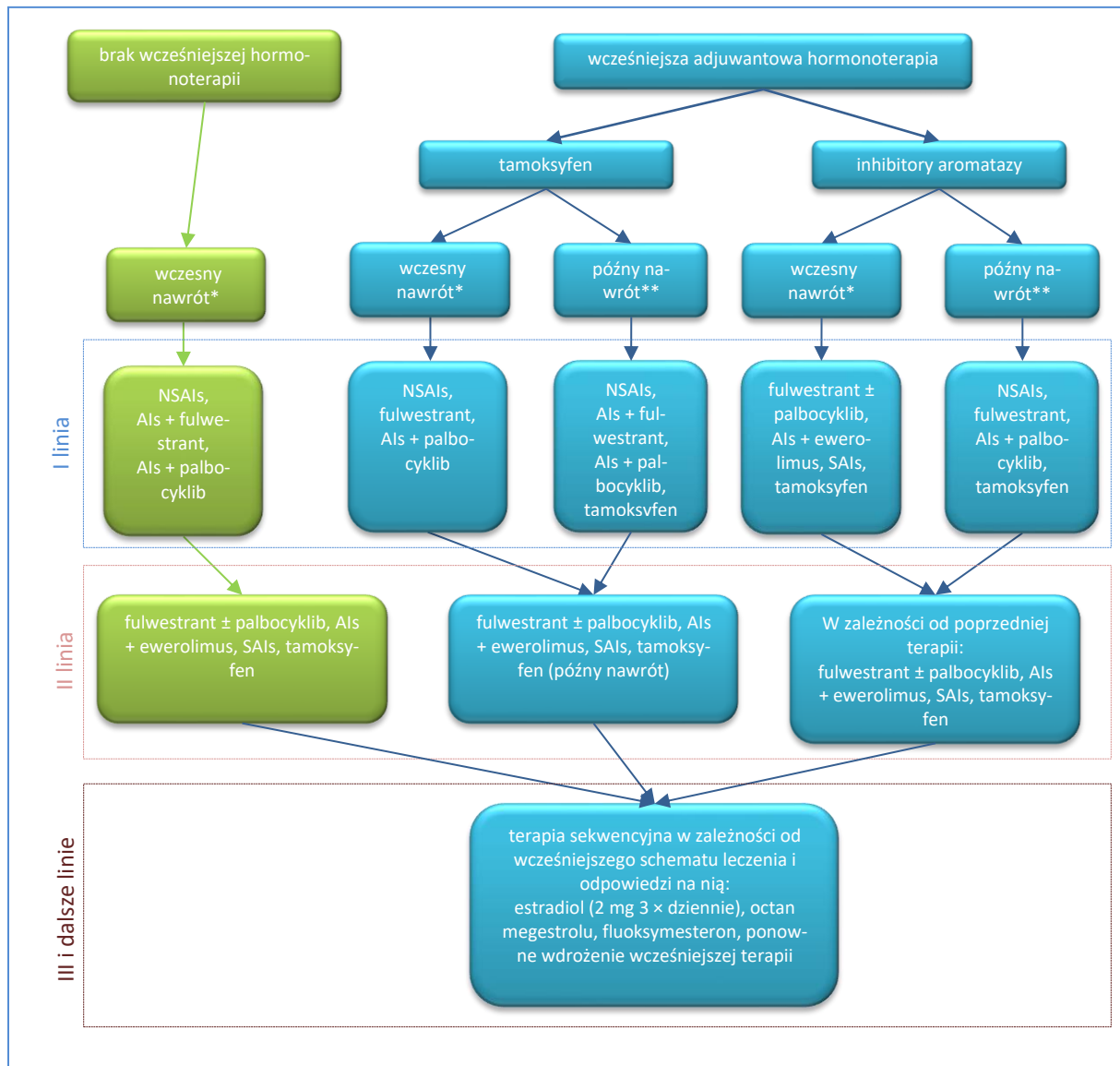
- sekwencyjną terapię hormonalną (nie dotyczy to szybkiej progresji z uszkodzeniem narządowym), bez preferencji stosowania poszczególnych leków
- stosowanie fulwestrantu w dawce 500 mg (podawany w dniu 1., 15. i 28., a następnie co miesiąc).

Wytyczne ASCO wskazują także na możliwość zastosowania następujących terapii celowanych:

- **palbocyklibu** podawanego z niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (u kobiet po menopauzie bez wcześniejszej terapii; odnotowano poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do monoterapii letrozolem);
- eksemestanu i ewerolimusu (u kobiet, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszej terapii niesteroidowymi inhibitorami aromatazy w skojarzeniu z linią chemioterapii lub monoterapii, przed lub po leczeniu fulwestrantem; odnotowano poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do monoterapii eksemestanem);
- **palbocyklib** podawany z fulwestrantem (u kobiet, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorami aromatazy w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii; odnotowano poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do monoterapii fulwestrantem; ta terapia powinna być podawane jedynie pacjentkom bez wcześniejszej ekspozycji na inhibitory cyklinozależnych kinaz 4/6).

W rekomendacjach tych zaznaczono również, że skojarzenie terapii hormonalnej z **palbocyklibem** charakteryzuje się większą toksycznością niż stosowanie pojedynczych preparatów hormonalnych. Dodano, że palbocyklib powinien być podawany raz dziennie przez 21 dni w cyklu co 28 dni. Wskazano, że **palbocyklib** może być podawany w skojarzeniu z fulwestrantem w II lub dalszej linii leczenia, włączając jedną linię chemioterapii. Na poniższych wykresach przedstawiono schemat hormonoterapii zalecany w zaawansowanym, hormonozależnym raku piersi z podziałem na kobiety przed i po menopauzie (ASCO 2016).

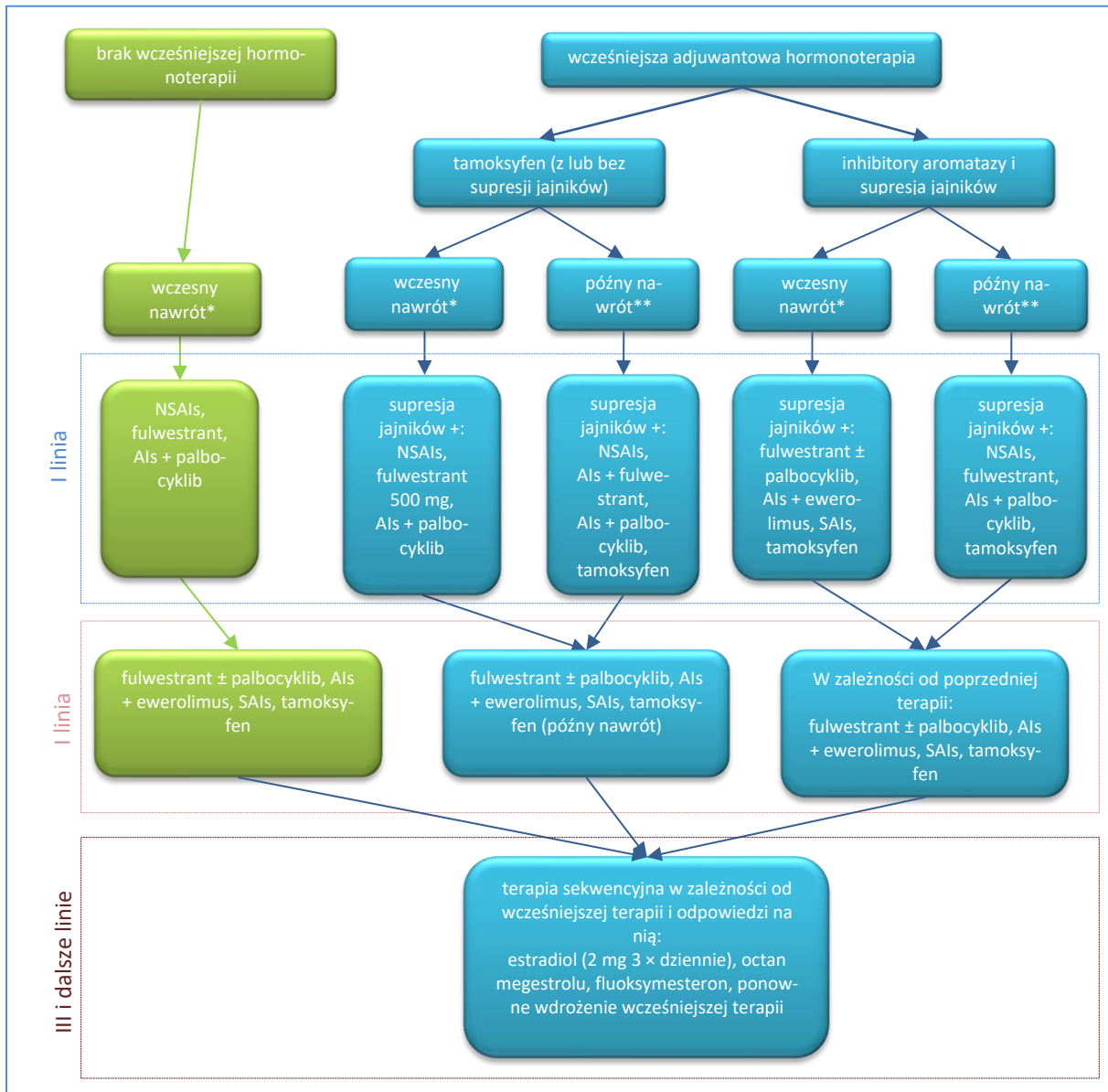
Wykres 7. Schemat leczenia hormonalnego u kobiet po menopauzie z przerzutowym, hormonozależnym rakiem piersi (ASCO 2016).



* ≤ 12 miesięcy po terapii adjuwantowej;

** > 12 miesięcy po terapii adjuwantowej.

Wykres 8. Schemat leczenia hormonalnego u kobiet przed menopauzą z przerzutowym, hormonozależnym rakiem piersi (ASCO 2016).



* ≤ 12 miesięcy od terapii adjuwantowej;

** > 12 miesięcy od terapii adjuwantowej.

Amerykańskie wytyczne **National Comprehensive Cancer Network** wskazują, że u kobiet po menopauzie ze wznową lub w stadium IV hormonozależnego raka piersi jako terapię hormonalną można zastosować (NCCN 2017):

- niesteroidowe inhibitory aromatazy: anastrozol, letrozol;
- steroidowe inaktywatory aromatazy – eksemestan;
- eksemestan i ewerolimus (skojarzenie może być rozważane u pacjentek spełniających kryteria włączenia do badania *BOLERO-2*);
- palbocyklib i letrozol (jako pierwsza linia leczenia u pacjentek, których dotyczy niniejsze opracowanie po menopauzie);

- palbocyklib i fulwestrant (po progresji podczas lub po wcześniejszej adjuwantowanej hormonoterapii lub hormonoterapii stosowanej w uogólnieniu choroby nowotworowej);
- ribocyklib i letrozol (po progresji podczas lub po wcześniejszej adjuwantowanej hormonoterapii lub hormonoterapii stosowanej w uogólnieniu choroby nowotworowej)
- fulwestrant
- tamoksyfen lub toremifen;
- octan megestrolu;
- fluoksymesteron;
- etynyloestradiol.

Pacjentki przed menopauzą powinny zostać poddane zabiegowi ablacji/supresji jajników, a następnie leczeniu według schematu terapii pacjentek po menopauzie (*NCCN 2017*).

W międzynarodowych wytycznych *European School of Oncology* i *European Society of Medical Oncology* wskazano, że u chorych z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- hormonoterapia powinna być leczeniem z wyboru w większości pacjentek (także u chorych z przerzutami w narządach trzewnych), z wyjątkiem tych z masywnym rozsiewem skutkującym niewydolnością narządów trzewnych (*visceral crisis*) lub podejrzeniem oporności hormonalnej (poziom dowodu 1A). W publikacji podkreślono, że najnowszym trendem leczenia w tej populacji chorych jest zastosowanie inhibitorów cyklozależnych kinaz 4/6 (w tym palbocyklibu). Przytoczono przy tym wyniki badań *PALOMA-1* i *PALOMA-3*, gdzie skojarzenie **palbocyklibu** z odpowiednio inhibitorem aromatazy i fulwestrantem przyniosło korzyść w postaci wydłużenia przeżycia bez progresji. Eksperci tworzący wytyczne wskazali, że:

- wybór pomiędzy chemioterapią i hormonoterapią jako pierwszą linią leczenia powinien być oparty na ocenie zaawansowania guza, określeniu markerowych czynników rokowniczych (HR oraz HER-2), poprzedniej terapii, ocenie stanu pacjentki (stopnia sprawności, chorób współtowarzyszących, statusu socjoekonomicznego, czynników psychologicznych, statusu menopauzalnego, dostępności metod terapeutycznych oraz preferencji chorej);
- stosowanie hormonoterapii po chemio-terapii wydaje się rozsądną opcją leczenia, jednak takie podejście nie zostało udokumentowane w badaniach klinicznych;
- odradzane jest łączenie chemioterapii i hormonoterapii;
- preferowaną I linią leczenia u pacjentek w wieku pomenopauzalnym są inhibitory aromatazy, tamoksyfen i fulwestrant (poziom dowodu 1A);

- skojarzenie niesteroidowych inhibitorów aromatazy i fulwestrantu w I linii leczenia powinno być ograniczone do chorych z przerzutowym rakiem piersi bez wcześniejszej ekspozycji na adjuwantowe leczenie hormonalne (poziom dowodu 2B);
- dodanie ewerolimusu do inhibitorów aromatazy jest opcją dla pacjentek w wieku pomenopauzalnym, u których nastąpiła progresja choroby podczas terapii niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (poziom dowodu 1B); w skojarzeniu z ewerolimusem można stosować także tamoksyfen (poziom dowodu 2B);
- dodanie **palbocyklibu** do inhibitorów aromatazy w I linii leczenia u kobiet po menopauzie (z wyjątkiem pacjentem z nawrotem choroby w ciągu < 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowego leczenia inhibitorami aromatazy) powinno być preferowaną opcją leczenia, z uwagi na istotną poprawę przeżycia bez progresji (poziom dowodu 1A);
- dodanie **palbocyklibu** do fulwestrantu, poza pierwszą I linią leczenia, u pacjentek przed, w okresie i po menopauzie, prowadzi do istotnej poprawy przeżycia bez progresji i polepszenia jakości życia (poziom dowodu 1A);
- nie ma optymalnego schematu hormonoterapii po I linii leczenia onkologicznego – zależy on od stosowanych substancji czynnych wykorzystanych podczas wcześniejszego neo(adjuwantowego) leczenia i w I linii hormonoterapii; w ramach kolejnych linii hormonoterapii dopuszcza się: inhibitory aromatazy, tamoksyfen, fulwestrant + **palbocyklib**, inhibitory aromatazy + ewerolimus, tamoksyfen + ewerolimus, fulwestrant, octan megestrolu i estradiol (poziom dowodu 1A);
- u kobiet przed menopauzą przy wdrożeniu hormonoterapii konieczne jest zastosowanie supresji/abłacji jajników (ESO-ESMO 2017).

Zgodnie z brytyjskimi wytycznymi **National Institute for Health and Clinical Excellence** w przypadku zaawansowanego raka hormonozależnego u większości chorych w I linii leczenia należy zastosować hormonoterapię. Z kolei chemioterapia jest zalecana jedynie u tych pacjentek z rakiem piersi HR+, u których nowotwór zagraża życiu lub u których konieczne jest postępowanie objawowe, wynikających z masywnym rozsiewem. Eksperci dodają, że u pacjentów, którzy w I linii leczenia otrzymali chemioterapię, zalecane jest po jej zakończeniu podanie hormonoterapii. W dokumencie zarekomendowano, że:

- inhibitory aromatazy (steroidowe i niesteroidowe) powinny być podawane chorym po menopauzie, które wcześniej nie były leczone hormonalnie lub u pacjentek, które wcześniej otrzymywały tamoksyfen;

- u chorych w wieku przed- i okołomenopauzalnym, które wcześniej nie były leczone tamoksyfenem w pierwszej linii leczenia można stosować tamoksyfen połączony z supresją jajników;
- u pacjentek w wieku przed- i okołomenopauzalnym, u których progresja choroby nastąpiła w trakcie wcześniejszego leczenia tamoksyfenem, należy zastosować supresję jajników (NICE 2009).

Eksperti **Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM)** oraz **Spanish Collaborative Group for the Study, Treatment and Other Experimental Strategies in Solid Tumors (SOLTI)** podkreślili, że u pacjentek z HR+ przerzutowym raku piersi leczeniem rekomendowanym jest hormonoterapia – chemioterapia należy rozważyć jedynie u pacjentek z szybką progresją przerzutów trzewnych (typ rekomendacji: wysoki, A) lub w sytuacji, gdy możliwe opcje hormonoterapii nie dają korzyści klinicznych w dłuższej perspektywie czasowej. W populacji chorych przed menopauzą zaznaczono, że:

- w I linii leczenia ablacja lub supresja jajników lub zastosowanie tamoksyfenu daje podobne efekty terapeutyczne, natomiast ich skojarzenie lepsze niż sama tylko supresja bądź ablacja (typ rekomendacji: wysoki, A);
- w II linii leczenia u pacjentek z progresją podczas stosowania tamoksyfenu lub agonisty GnRH możliwa jest zamiana tych leków, jak również ich jednoczesne stosowanie (typ rekomendacji: niski, B);
- u chorych z progresją podczas leczenia tamoksyfenem i supresją lub ablacją jajników dopuszczalne jest skojarzenie ablacji lub supresji z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem (typ rekomendacji: niski, B);
- stosowanie ablacji lub supresji jajników z fulwestrantem i **palbocyklibem** może być opcją w II linii leczenia (zaznaczono jednak, że **palbocyklib** nie jest jeszcze dostępny w Hiszpanii) (typ rekomendacji : wysoki, A).

Z kolei dla pacjentek po menopauzie:

- w I linii leczenia wskazano, że:
 - anastrozol, letrozol i eksemestan są skuteczniejsze niż tamoksyfen, dotyczy to pacjentek wcześniej nieleczonych lub otrzymujących tylko terapię adjuwantową tamoksyfenem (typ rekomendacji: wysoki, A);

- fulwestrant (w dawce 250 mg/miesiąc) jest równie skuteczny co tamoksyfen, ale dawka ta nie jest optymalna – rekomendowana jest dawka 500 mg/miesiąc (typ rekomendacji: wysoki, A);
 - skojarzenie anastrozolu i fulwestrantu (w dawce 250 mg/miesiąc) nie powinno być stosowane rutynowo (typ rekomendacji: niski, B);
 - fulwestrant w dawce 500 mg jest lepszą opcją niż anastrozol, natomiast letrozol w skojarzeniu z palbocyklibem lepszą opcją niż sam letrozol (typ rekomendacji: niski, B);
 - fulwestrant w dawce 500 mg może być stosowany w I linii hormonoterapii u pacjentek otrzymujących wcześniej adjuwantowe leczenie inhibitorami aromatazy (typ rekomendacji: średni, B);
 - inhibitory aromatazy są najlepiej udowodnioną I linią leczenia dla pacjentek bez wcześniejszej terapii adjuwantowej tą grupą leków (typ rekomendacji: wysoki, A), a chorym otrzymującym adjuwantowo inhibitory aromatazy powinno się podawać fulwestrant w dawce 500 mg/miesiąc (typ rekomendacji: średni, B)
- w II linii leczenia podano, że:
 - u chorych z progresją choroby podczas stosowania tamoksyfenu inhibitory aromatazy charakteryzują się umiarkowanie większą skutecznością niż progestageny, ale są lepiej tolerowane, natomiast fulwestrant w dawce 250 mg jest równoważny anastrozolowi (nie podano typu rekomendacji)
 - eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem jest bardziej skuteczny niż sam eksemestan, zaś fulwestrant w dawce 500 mg bardziej skuteczny niż w dawce 250 mg (nie podano typu rekomendacji);
 - **palbocyklib** w skojarzeniu z fulwestrantem jest bardziej skuteczny niż monoterapia fulwestrantem (zaznaczono jednak, że palbocyklib nie jest dostępny w Hiszpanii) (nie podano typu rekomendacji)
 - najlepszą opcją leczenia po progresji w trakcie terapii niesteroidowymi inhibitorami aromatazy jest fulwestrant 500 mg lub skojarzenie eksemestanu z ewerolimusem, które mogą być stosowane sekwencyjnie (typ rekomendacji: wysoki, A).

W hiszpańskich wytycznych odradzono jednoczesnego stosowania chemioterapii i hormonoterapii, ale dopuszczono możliwość wprowadzenia hormonoterapii po wcześniejszej chemioterapii jako terapii podtrzymującej (SEOM 2015).

Odnaleziono także kanadyjskie wytyczne **Cancer Care Ontario**, w których, w ramach w I linii leczenia hormonalnego pacjentek po menopauzie z przerzutowym hormonozależnym rakiem piersi, stwierdzono, że:

- anastrozol i letrozol są preferowanymi schematami w porównaniu do tamoksyfenu;
- tamoksyfen w tej populacji pozostaje akceptowalną opcją terapeutyczną;
- nie ma wystarczających danych do tego, by rekomendować inne inhibitory aromatazy.

Z kolei w drugiej linii u chorych tych wskazano, że:

- anastrozol, letrozol i eksemestan jest skuteczniejszy niż octan megestrolu czy aminoglutetymid;
- nie ma wystarczających danych do tego, by rekomendować inne inhibitory aromatazy.

W trzeciej i dalszych liniach hormonoterapii eksperci z Kanady rekomendują zastosowanie eksemestanu (CCO 2012).

1.2.9.6. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 26/04/2017) w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, leki finansowane ze środków publicznych w hormonoterapii raka piersi można podzielić na produkty dostępne w aptece oraz stosowane w ramach chemioterapii. W pierwszej grupie wyróżnia się następujące substancje czynne:

- anastrozol (we wskazaniu: rak piersi w II rzucie hormonoterapii, wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii);
- eksemestan (we wskazaniu: rak piersi w II rzucie hormonoterapii);
- goserelina (we wskazaniu: rak piersi);
- letrozol (we wskazaniu: rak piersi w II rzucie hormonoterapii, wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii);
- leuprorelina (we wskazaniu: rak piersi);
- medroksyprogesteron (we wskazaniu: rak piersi);
- octan megestrolu (we wskazaniu: nowotwory złośliwe);
- tamoksyfen (we wskazaniu: nowotwory złośliwe).

Dodatkowo, w ramach chemioterapii, w Polsce w leczeniu hormonozależnego raka piersi refunduje się także: fulwestrant i tamoksyfen (MZ 26/04/2017). Szczegółowe informacje o lekach finansowanych ze środków publicznych w hormonoterapii raka piersi przedstawiono w rozdziale 3.1.

1.2.9.7. *Niezaspokojone potrzeby (unmet need)*

U chorych z zaawansowanym hormonozależnym, HER2-ujemnym rakiem piersi preferowaną opcją leczenia jest hormonoterapia. Jednak wyzwaniem klinicznym przy stosowaniu tej opcji leczenia jest rozwijanie się u części pacjentek oporności na leczenie hormonalne, której mechanizm nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. Tym samym u części chorych, u których nastąpi progresja podczas hormonoterapii, celem leczenia staje się poprawa wyników kolejnej hormonoterapii (w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią celowaną), a zarazem opóźnienie wdrożenia chemioterapii i wydłużenie oraz poprawa jakości życia (Cardoso 2014, Hayes 2015). Jak wskazano w literaturze, monoterapia inhibitarami aromatazy, tamoksyfen czy też fulwestrant charakteryzują się w takim przypadku ograniczonymi lub umiarkowanymi korzyściami klinicznymi. Istotne zatem jest wdrożenie skutecznej terapii, która umożliwiłaby odwrócenie powstałej oporności na leczenie hormonalne. Odpowiedzią na tą potrzebę pacjentów jest właśnie palbocycylib, wysoce selektywny odwracalny inhibitor kinaz zależnych od cyklin CDK 4 i 6, gdyż wyniki badań *in vitro* wskazują, że proliferacja guzów z opornością na wcześniejszą hormonoterapię wciąż zależy od cykliny D1-CDK4 (Turner 2015, ChPL Ibrance 2017). Jego skuteczność zarówno u chorych z opornością na wcześniejsze leczenie hormonalne, jak i bez uprzedniej hormonoterapii potwierdzają też badania kliniczne (Verma 2016).

Rokowanie pacjentek chorych na przerzutowego raka piersi warunkowane jest zarówno przez ekspresję receptorów steroidowych, jak i status HER2. W badaniu Lobbezzo 2013 wykazano, iż najkorzystniejsze rokowanie w przypadku uogólnionego raka piersi wiąże się ze statusem HR+/HER2+. Ponadto nadekspresja receptorów hormonalnych wiąże się z poprawą przeżycia chorych w porównaniu z jej brakiem. Autorzy badania wiążą otrzymane wyniki z dostępnością odpowiedniego leczenia (zwłaszcza terapii celowanych anty-HER2, ale również hormonoterapii). Najkrótszą medianę przeżycia obserwowano w grupie chorych na trójujemnego raka piersi. Podtyp ten jest niewrażliwy zarówno na terapię anty-HER jak i hormonoterapię (Lobbezzo 2013).

1.3. Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Ibrance (*ChPL Ibrance 2017*) i zapisach uzgodnionego programu lekowego leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem (Tabela 19).

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi palbocyklib jest stosowany w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. W przypadku skojarzenia leku z fulwestrantem, czyli schematu leczenia rozważanego w niniejszym raporcie, zaznaczono, że chore muszą wcześniej otrzymać inną hormonoterapię (*ChPL Ibrance 2017*).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

1.4. Liczebność populacji docelowej

[Redacted content]

1.5. Opis ocenianej interwencji – Ibrance (palbocyklib)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 28 marca 2017 r. (*ChPL Ibrance 2017*).

Tabela 18. Opis ocenianej interwencji – Ibrance (palbocyklib).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania.
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/16/1147/001, EU/1/16/1147/002, EU/1/16/1147/003, EU/1/16/1147/004, EU/1/16/1147/005, EU/1/16/1147/006
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	9 listopada 2016 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	28 marca 2017 r.
Grupa farmakoterapeutyczna:	leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej.	
Kod ATC	L01XE33	
Dostępne preparaty	<p><u>IBRANCE 75 mg kapsułki twarde</u>: Nieprzezroczysta, twarda kapsułka o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 75”) z jasnopomarańczowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”). Długość kapsułki wynosi 18 mm ± 0,3 mm.</p> <p><u>IBRANCE 100 mg kapsułki twarde</u>: Nieprzezroczysta, twarda kapsułka o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 100”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”). Długość kapsułki wynosi 19,4 mm ± 0,3 mm.</p> <p><u>IBRANCE 125 mg kapsułki twarde</u>: Nieprzezroczysta, twarda kapsułka o karmelowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 125”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”). Długość kapsułki wynosi 21,7 mm ± 0,3 mm.</p>	

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Działanie farmakodynamiczne:

Poprzez hamowanie aktywności CDK4/6, palbocyklib zmniejsza proliferację komórek, blokując przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S. Wyniki testów palbocyklibu w panelumolekularnie profilowanych liniach komórkowych raka piersi wykazały wysoką aktywność wobec luminalnych nowotworów piersi, a zwłaszcza nowotworów piersi ER-dodatnich. W badanych liniach komórkowych utrata funkcji białka retinoblastomy (Rb) była związana z mniejszą aktywnością palbocyklibu. Dostępne dane kliniczne zostały umieszczone w punkcie dotyczącym skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania. Analizy mechanistyczne wykazały, że skojarzenie palbocyklibu z antyestrogenami, wspiera ponowną aktywację Rb poprzez hamowanie fosforylacji Rb, co z kolei powoduje ograniczenie aktywności czynników transkrypcyjnych E2F i zahamowanie wzrostu. Badania *in vivo* z wykorzystaniem ksenograftu ER-dodatniego nowotworu piersi (HBCx-34) pobranego od pacjentów wykazały, że skojarzenie palbocyklibu i letrozolu dodatkowo wydłuża hamowanie fosforylacji Rb, przekazywanie sygnałów i wzrost nowotworu zależny od dawki. Trwają badania dotyczące wpływu ekspresji Rb na aktywność palbocyklibu w świeżych próbkach guza.

Elektrofizjologia serca

Wpływ palbocyklibu na odstęp QT skorygowany dla częstości rytmu serca (QTc) został oceniony na podstawie zmian na wykresie EKG od wartości początkowej oraz danych farmakokinetycznych zebranych od 77 pacjentów z rakiem piersi. Górna granica jednostronnego przedziału ufności 95% CI dla zwiększenia QTc od wartości początkowej we wszystkich punktach czasowych przy stężeniach w stanie stacjonarnym po podaniu zalecanej dawki 125 mg (schemat 3/1) była mniejsza niż 8 ms. W związku z tym, podczas podawania zalecanej dawki, nie obserwowano znaczącego wpływu palbocyklibu na odstęp QT.

Farmakokinetykę palbocyklibu scharakteryzowano u pacjentów z guzami litymi, w tym z zaawansowanym rakiem piersi, jak również u zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Średnie maksymalne stężenie (C_{max}) palbocyklibu obserwuje się na ogół od 6 do 12 godzin po podaniu doustnym. Średnia bezwzględna biodostępność palbocyklibu po podaniu doustnej dawki 125 mg wynosi 46%. Wartości pola pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC) i C_{max} w zakresie dawek od 25 mg do 225 mg na ogół zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę stan stacjonarny był osiągnięty w ciągu 8 dni. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę mediana wskaźnika kumulacji palbocyklibu wynosi 2,4 (zakres 1,5; 4,2).

Wpływ pokarmu

Absorpcja palbocyklibu i ekspozycja na ten produkt leczniczy były bardzo małe u około 13% populacji po podaniu na czczo. Przyjmowanie wraz z pokarmem zwiększa ekspozycję na palbocyklib u tej niewielkiej części populacji, ale nie zmienia ekspozycji na palbocyklib u pozostałej części populacji w stopniu istotnym klinicznie. W porównaniu do palbocyklibu podawanego na czczo po całonocnym poszczeniu, posiłki wysokotłuszczowe zwiększały wartości AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 21% i 38%, niskotłuszczowe o 12% i 27%, natomiast średniotłuszczowe o 13% i 24%, jeśli były spożywane 1 godzinę przed podaniem dawki palbocyklibu i 2 godziny po jej podaniu.

Ponadto spożywanie pokarmów znacznie zmniejszało osobniczą i międzyosobniczą zmienność ekspozycji na palbocyklib. Opierając się na tych wynikach, palbocyklib należy przyjmować wraz z pokarmem.

Dystrybucja

Wiązanie palbocyklibu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosiło ~85% i nie zależało od stężenia produktu leczniczego. W warunkach *in vitro* wychwyty palbocyklibu przez ludzkie hepatocyty występował głównie w wyniku biernej dyfuzji. Palbocyklib nie jest substratem OATP1B1 lub OATP1B3.

Metabolizm

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazują, że u ludzi palbocyklib w znacznym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu znakowanego ¹⁴C głównymi podstawowymi szlakami metabolicznymi palbocyklibu u ludzi były utlenianie i sulfonowanie, natomiast drobniejszymi szlakami były acylowanie i glukuronidacja. Palbocyklib był głównym krążącym w osoczu metabolitem pochodzącym z produktu leczniczego.

Większość materiału była wydalana w postaci metabolitów. W kale koniugat kwasu sulfaminowego z palbocyklibem stanowił główny składnik pochodzący z produktu leczniczego i odpowiadał 25,8% podanej dawki. W badaniach *in vitro* na ludzkich hepatocytach, frakcjach cytozolowych i S9 z wątroby oraz rekombinowanych sulfotransferazach (SULT) wykazano, że główną rolę w metabolizmie palbocyklibu odgrywają CYP3A i SULT2A1.

Eliminacja

Średnia geometryczna pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/F) palbocyklibu wynosiła 63 l/h, natomiast średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi wynosił 28,8 godziny. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki palbocyklibu znakowanego ¹⁴C sześciu zdrowym mężczyznom, 92% (mediana) całkowitej podanej dawki znakowanej radioaktywnie odzyskano w ciągu 15 dni; główną drogą wydalania był kał (74% dawki), 17% dawki zostało wydalone z moczem. Około 2% i 7% podanej dawki palbocyklibu zostało wydalone w kale i moczu, odpowiednio, w postaci niezmienionej.

Palbocyklib nie jest inhibitorem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, ani 2D6 w warunkach *in vitro* i nie jest induktorem CYP1A2, 2B6, 2C8 i 3A4 w stężeniach klinicznie istotnych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że palbocyklib ma niski potencjał do hamowania aktywności nośnika anionów organicznych (OAT)1, OAT3, nośnika kationów organicznych (OCT)2, polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP)1B1, OATP1B3 oraz pompy eksportującej sole kwasów żółciowych (BSEP) w stężeniach istotnych klinicznie.

Szczególne populacje

Wiek, płeć i masa ciała

Opierając się na analizie właściwości farmakokinetycznych przeprowadzonej u 183 pacjentów z rakiem (50 mężczyzn i 133 kobiet w wieku od 22 do 89 lat i masie ciała w przedziale od 38 do 123 kg) stwierdzono, że płeć nie ma wpływu na ekspozycję na palbocyklib, oraz że wiek i masa ciała nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na palbocyklib.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka palbocyklibu nie została przeanalizowana u pacjentów w wieku ≤18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z rakiem, przy czym u 40 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby (bilirubina całkowita ≤ GGN i AspAT > GGN lub bilirubina całkowita >1,0-1,5 × GGN i dowolna wartość AspAT), stwierdzono, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na ekspozycję na palbocyklib. Nie badano farmakokinetyki palbocyklibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita >1,5 × GGN i dowolna wartość AspAT).

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z rakiem, przy czym u 73 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności nerek (60 ml/min ≤ CrCl <90 ml/min), a u 29 pacjentów występowały umiarkowane zaburzenia czynności nerek (30 ml/min ≤ CrCl < 60 ml/min), stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na ekspozycję na palbocyklib. Nie badano farmakokinetyki palbocyklibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Pochodzenie etniczne

W badaniu PALOMA-3 wykazano, że średnie geometryczne wartości C_{trough} w stanie stacjonarnym były podobne u pacjentów o pochodzeniu japońskim, azjatyckim (wyłączając pacjentów z Japonii) i pacjentów innego pochodzenia niż azjatyckie z zaawansowanym rakiem piersi, pomimo iż średnie geometryczne wartości AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu były odpowiednio 30% i 35% większe u zdrowych pacjentów o pochodzeniu japońskim niż u zdrowych pacjentów pochodzenia innego niż azjatyckie.

Ponadto, po podawaniu palbocyklibu w dawce 125 mg raz na dobę według schematu 3/1 profil bezpieczeństwa palbocyklibu u pacjentów o pochodzeniu japońskim był podobny do profilu pacjentów innego pochodzenia niż japońskie. W związku z tym nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów o pochodzeniu japońskim.

Wskazania

Produkt leczniczy IBRANCE jest wskazany w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami:

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy;
- w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii.

U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

Leczenie produktem leczniczym IBRANCE powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka palbocyklibu to 125 mg podawane raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni. Leczenie produktem leczniczym IBRANCE należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, zalecana dawka letrozolu to 2,5 mg podawane doustnie raz na dobę w sposób ciągły w trakcie 28-dniowego cyklu (Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego letrozol). Leczenie kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem należy zawsze skojarzyć z agonistą LHRH.

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc (Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego fulwestrant). Pacjentki w okresie przed- i okołomenopauzalnym przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego palbocyklibem i fulwestrantem oraz w jego trakcie powinny być leczone agonistami LHRH zgodnie z miejscową praktyką kliniczną.

Pacjentom należy zalecić przyjmowanie dawki produktu leczniczego każdego dnia o tej samej porze. Jeśli wystąpią wymioty lub pacjent zapomni przyjąć dawkę produktu leczniczego, nie powinien w tym samym dniu przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną przepisaną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć o zwykłej porze.

Dostosowanie dawki

Modyfikacja dawki produktu leczniczego IBRANCE jest zalecana w oparciu o indywidualny profil bezpieczeństwa i tolerancji. Ograniczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać tymczasowego przerwania lub opóźnienia przyjęcia dawki i (lub) zmniejszenia dawki albo całkowitego zaprzestania stosowania produktu leczniczego, jak zostało to przedstawione na schematach zmniejszania dawki zamieszczonych w poniższych tabelach.

Zalecane dostosowywanie dawki produktu IBRANCE ze względu na działania niepożądane	
Poziom dawki	Dawka
Zalecana dawka	125 mg/dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg/dobę
Drugie zmniejszenie dawki	75 mg/dobę

* jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki poniżej 75 mg/dobę, należy przerwać leczenie.

Pełną morfologię krwi należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IBRANCE i na początku każdego cyklu terapii, jak również w dniu 14. pierwszych 2 cykli oraz według wskazań klinicznych.

Zaleca się, aby produkt leczniczy IBRANCE podawać pacjentom, u których bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) wynosi $\geq 1000/\text{mm}^3$, a liczba płytek krwi

Dawkowanie i sposób podawania

≥50 000/mm³.

Dostosowanie dawki produktu IBRANCE – toksyczność hematologiczna

Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Stopień 3 ^a	<p>Dzień 1. cyklu Wstrzymać podawanie IBRANCE, powtórzyć pełną morfologię krwi w ciągu 1 tygodnia. Po uzyskaniu poprawy stanu zdrowia do stopnia ≤2. rozpocząć kolejny cykl według <i>tego samego schematu dawkowania</i>.</p> <p>Dzień 14. pierwszych 2 cykli Należy kontynuować podawanie IBRANCE w aktualnie przyjmowanej dawce do zakończenia cyklu. Powtórzyć pełną morfologię krwi w dniu 21. W przypadku powolnego (>1 tygodnia) ustępowania objawów neutropenii stopnia 3. lub neutropenii stopnia 3. nawracającej w kolejnych cyklach, należy rozważyć zmniejszenie dawki.</p>
Stopień 3 ANC ^b (<1000 do 500/mm ³) + gorączka ≥38,5°C i (lub) zakażenie	Wstrzymać podawanie IBRANCE do złagodzenia objawów do stopnia ≤2. Wznowić przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.
Stopień 4 ^a	Wstrzymać podawanie IBRANCE do złagodzenia objawów do stopnia ≤2. Wznowić przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.

Stopnie według CTCAE wersja 4.0.

ANC = absolute neutrophil counts (całkowita liczba neutrofilii); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria opisujące działania niepożądane); DGN = dolna granica normy

a Tabela odnosi się do wszystkich hematologicznych działań niepożądanych z wyjątkiem limfopenii (o ile nie wiąże się ze zdarzeniami klinicznymi, np. zakażeniami oportunistycznymi).

b ANC: stopień 1: ANC < DGN - 1500/mm³; stopień 2: ANC 1000 - <1500/mm³; stopień 3: ANC 500 - <1000/mm³; stopień 4: ANC <500/mm³.

Dostosowanie dawki produktu IBRANCE – toksyczność niehematologiczna

Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Toksyczność niehematologiczna stopnia ≥3. (jeśli utrzymuje się pomimo leczenia)	<p>Wstrzymać do czasu złagodzenia objawów do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stopnia ≤1.; • stopnia ≤2. (o ile nie uznano za zagrożenie bezpieczeństwa pacjenta) <p>Wznowić przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.</p>

Przeciwwskazania

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $\leq 1 \times$ górna granica normy [GGN] i aminotransferaza asparaginianowa [AspAT] $> 1 \times$ GGN lub bilirubina całkowita $> 1-1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT). Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT), aby wydać jakiegokolwiek zalecenia dotyczące dostosowywania dawki. Pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy IBRANCE należy podawać po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i zagrożeń pod ścisłą obserwacją w kierunku objawów toksyczności.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] ≥ 30 ml/min). Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 30 ml/min) lub wymagających hemodializ, aby wydać jakiegokolwiek zalecenia dotyczące dostosowywania dawki. Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek produkt leczniczy IBRANCE należy podawać po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i zagrożeń pod ścisłą obserwacją w kierunku objawów toksyczności.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IBRANCE u dzieci i młodzieży w wieku ≤ 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować doustnie. Należy przyjmować go z jedzeniem, najlepiej podczas posiłku, aby zapewnić stałą ekspozycję na palbocyklib. Palbocyklibu nie należy przyjmować z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym.

Kapsułki produktu leczniczego IBRANCE należy połykać w całości (przed połknięciem nie wolno ich żuć, kruszyć ani otwierać). Kapsułki nie należy przyjmować, jeśli jest pęknięta lub została w jakikolwiek inny sposób uszkodzona.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stosowanie produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego.

Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym

Ze względu na mechanizm działania inhibitorów aromatazy, u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym, którym produkt leczniczy IBRANCE podawany jest w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, obowiązkowa jest ablacja lub zahamowanie czynności jajników z zastosowaniem agonisty LHRH. Skojarzone stosowanie palbocyklibu z fulwestrantem u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym było badane tylko w skojarzeniu z agonistami LHRH.

Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności palbocyklibu u pacjentów z krytyczną chorobą z przerzutami do narządów trzewnych.

Zaburzenia hematologiczne

U pacjentów, u których wystąpiły objawy neutropenii w stopniu 3 lub 4, zalecane jest przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki, bądź też opóźnienie rozpoczęcia cyklów leczenia. Pacjentów należy odpowiednio monitorować.

Zakażenia

Ponieważ produkt leczniczy IBRANCE wykazuje właściwości mielosupresyjne, może powodować u pacjentów większą skłonność do zakażeń.

W randomizowanych badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem IBRANCE, niż u pacjentów leczonych w odpowiedniej grupie kontrolnej. Zakażenia w stopniu ciężkości 3 oraz 4 występowały odpowiednio u 4,5% oraz 0,7% pacjentów leczonych produktem IBRANCE

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

w dowolnej kombinacji produktów leczniczych.

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów zakażeń i odpowiednio leczyć.

Lekarze powinni poinformować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie epizody gorączki.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na brak danych, produkt leczniczy IBRANCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na brak danych, produkt leczniczy IBRANCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów CYP3A4

Silne inhibitory CYP3A4 mogą prowadzić do nasilenia objawów toksyczności.

Podczas leczenia palbocyklibem należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A. Jednoczesne stosowanie należy rozważyć dopiero po starannej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka. Jeżeli stosowanie z silnym inhibitorem CYP3A4 jest nieuniknione, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego IBRANCE do 75 mg raz na dobę. Po przerwaniu podawania silnego inhibitora należy zwiększyć dawkę produktu leczniczego IBRANCE (po 3–5 okresach półtrwania inhibitora) do dawki stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnym inhibitorem CYP3A.

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na palbocyklib, a w konsekwencji do braku skuteczności. W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania palbocyklibu z silnymi induktorami CYP3A4. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku jednoczesnego podawania palbocyklibu z umiarkowanymi induktorami CYP3A.

Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy

Podczas stosowania produktu leczniczego IBRANCE kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji.

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym, które przyjmują ten produkt leczniczy lub ich partnerzy płci męskiej powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji (np. podwójne zabezpieczenie) w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie (kobiety) lub 14 tygodni (mężczyźni) po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania palbocyklibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję.

Produkt leczniczy IBRANCE nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Ani u ludzi, ani na zwierzętach nie przeprowadzono badań oceniających wpływ palbocyklibu na wytwarzanie mleka, obecność palbocyklibu w mleku ludzkim i wpływ palbocyklibu na dziecko karmione piersią. Nie wiadomo, czy palbocyklib przenika do mleka ludzkiego. Pacjentki otrzymujące palbocyklib nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na cykl rujowy (samic szczurów), ani kopulację i płodność u szczurów (samce lub samice) w nieklinicznych badaniach nad reprodukcją. Nie uzyskano jednak żadnych danych klinicznych dotyczących płodności u ludzi. Wyniki badań dotyczących męskich narządów rozrodczych (zwyrodnienie kanalików nasiennych w jądrach, hipospermia najądrzy, zmniejszona ruchliwość plemników i gęstość nasienia oraz zmniejszone wydzielanie gruczołu krokowego) uzyskane w nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa wykazały, że stosowanie palbocyklibu może negatywnie wpływać na płodność

u mężczyzn. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IBRANCE mężczyźni powinni rozważyć przechowywanie nasienia.

Palbocyklib jest metabolizowany głównie przez CYP3A i enzym sulfotransferazę SULT2A1. *In vivo* palbocyklib jest słabym, zależnym od czasu inhibitorem CYP3A.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę palbocyklibu

Wpływ inhibitorów CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 200 mg itrakonazolu i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zwiększenie całkowitej ekspozycji na palbocyklib (AUCinf) i maksymalnego stężenia (Cmax) odpowiednio o około 87% i 34% w stosunku do podawaniapojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, w tym między innymi: klarytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinawiru/rytonawiru, nefazodonu, nelfinawiru, posakonazolu, sakwinawiru, telaprewiru, telitromycyny i worykonazolu, jak również grejpsfrutów lub soku grejpsfrutowego.

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku łagodnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A.

Wpływ induktorów CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 600 mg ryfampicyny i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zmniejszenie AUCinf i Cmax palbocyklibu odpowiednio o 85% i 70% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A, w tym między innymi: karbamazepiny, enzalutamidu, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca zwyczajnego.

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek dobowych 400 mg modafinilu, umiarkowanego induktora CYP3A, i pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego IBRANCE spowodowało zmniejszenie AUCinf i Cmax palbocyklibu odpowiednio o 32% i 11% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego IBRANCE w monoterapii. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku podawania umiarkowanych induktorów CYP3A.

Wpływ na leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego

Po posiłku (o umiarkowanej zawartości tłuszczu) jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek rabeprazolu, inhibitora pompy protonowej, z pojedynczą dawką 125 mg produktu leczniczego IBRANCE spowodowało zmniejszenie Cmax palbocyklibu o 41%, ale miało ograniczony wpływ na AUCinf (zmniejszenie o 13%) w porównaniu z pojedynczą dawką 125 mg palbocyklibu podawanego w monoterapii.

Jednoczesne podawanie na czczo wielokrotnych dawek rabeprazolu, inhibitora pompy protonowej, z pojedynczą dawką 125 mg produktu leczniczego IBRANCE spowodowało zmniejszenie AUCinf i Cmax palbocyklibu odpowiednio o 62% i 80%. Z uwagi na to produkt leczniczy IBRANCE należy przyjmować wraz z jedzeniem, najlepiej podczas posiłku.

W związku ze zmniejszonym wpływem na pH żołądka antagonistów receptora H2 i działających miejscowo leków zubożających kwas żołądkowy w porównaniu do inhibitorów pompy protonowej nie oczekuje się klinicznie istotnego wpływu antagonistów receptora H2 lub miejscowo działających leków zubożających na ekspozycję palbocyklibu, jeżeli palbocyklib jest przyjmowany wraz z jedzeniem.

Wpływ palbocyklibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Palbocyklib w dawce 125 mg/dobę w stanie stacjonarnym jest słabym, zależnym od czasu inhibitorem CYP3A. Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek palbocyklibu z midazolamem spowodowało zwiększenie AUCinf oraz Cmax midazolamu odpowiednio o 61% i 37% w porównaniu do podawania midazolamu w monoterapii.

Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki wrażliwych na metabolizm substratów CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanilu, cyklosporyny, dihydroergotaminy, ergotaminy, ewerolimusu, fentanilu, pimozydu, chinidyny, syrolimusu i takrolimusu) w przypadku jednoczesnego podawania z produktem leczniczym IBRANCE, ponieważ IBRANCE może zwiększać ich ekspozycję.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i letrozolem

Dane z oceny interakcji farmakologicznych w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rakiem piersi wykazały brak interakcji między palbocyklibem i

<p>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</p> <p>Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.</p> <p>Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania</p>	<p>letrozolem w przypadku jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych.</p> <p><i>Wpływ tamoksyfenu na ekspozycję na palbocyklib</i></p> <p>Dane z badania interakcji farmakologicznych prowadzonego z udziałem zdrowych mężczyzn wykazały, że ekspozycje na palbocyklib były podobne w przypadku jednoczesnego podawania pojedynczej dawki palbocyklibu z wielokrotnymi dawkami tamoksyfenu oraz palbocyklibu w monoterapii.</p> <p><i>Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i fulwestranem</i></p> <p>Dane z badania klinicznego z udziałem pacjentów z rakiem piersi wykazały brak istotnych klinicznie interakcji między palbocyklibem i fulwestranem, gdy oba te produkty lecznicze były podawane jednocześnie.</p> <p><i>Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań interakcji farmakologicznych palbocyklibu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi.</p> <p><i>Badania in vitro z uwzględnieniem nośników</i></p> <p>W oparciu o dane z badań <i>in vitro</i> przewiduje się, że palbocyklib hamuje transport regulowany przez jelitową glikoproteinę P (P-gp) i białko oporności raka piersi (BCRP). Z tego względu jednoczesne podawanie palbocyklibu z produktami leczniczymi, które są substratami P-gp (np. digoksyną, dabigatranem, kolchicyną, prawastatyną) lub BCRP (np. rozuwastatyną, sulfasalazyną), może zwiększać ich efekt terapeutyczny i działania niepożądane. W oparciu o dane z badań <i>in vitro</i> palbocyklib może hamować wychwyt nośnika kationu organicznego OCT1, a następnie zwiększać ekspozycję na substraty tego nośnika (np. metforminę).</p> <p>Produkt leczniczy IBRANCE wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy IBRANCE może jednak powodować zmęczenie i w związku z tym pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p> <p>Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.</p> <p>Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.</p>
--	---

1.5.1. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie palbocyklib nie jest refundowany w warunkach polskich (MZ 26/04/2017).

1.5.2. Proponowany zakres finansowania ocenianej interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono założenia proponowanego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10: C50). Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestranem”.

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

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

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

1.6. Rekomendacje agencji HTA

1.6.1. Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Ibrance nie był jeszcze poddany ocenie w polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji.

1.6.2. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu Ibrance w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami (ABC, z ang. *advanced breast cancer*) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Rekomendacje dotyczące palbocyklibu odnaleziono na stronach IQWiG oraz CADTH – szczegółowe wyniki wyszukiwania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla palbocyklibu.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi/Uzasadnienia
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	decyzja o konieczności podjęcia oceny
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	2017	bd.	bd.	–	stwierdzono, że „nie istnieją przesłanki co do korzyści płynących ze stosowania takich terapii w leczeniu pacjentek w wieku przed-, około- i postmenopauzalnym z progresją w czasie wcześniejszej hormonoterapii, a także u pacjentek w wieku przed- i

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi/Uzasadnienia
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
						około-menopauzalnym, wcześniej nieleczonych, oraz co do korzyści płynących ze stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po menopauzie bez wcześniejszej hormonoterapii”; natomiast dla skojarzenia palbocyklibu i letrozolu stosowanych u pacjentek po menopauzie, bez wcześniejszej hormonoterapii korzyści kliniczne nie są przekonujące; eksperci agencji oparli rekomendację na korzyściach szacowanych za pomocą wskaźnika OS, w przypadku obecnych metod terapii zaawansowanego raka piersi szacowane przeżycie jest wieloletnie, w związku z czym określenie korzyści tylko poprzez zysk w przeżyciu całkowitym może nie w pełni odzwierciedlać dodaną wartość terapeutyczną ocenianego sposobu leczenia
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	bd.	bd.	bd.	bd.	brak opublikowanej rekomendacji
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	bd.	bd.	bd.	bd.	brak opublikowanej rekomendacji - ocena zawieszona do momentu wydania rekomendacji przez NICE
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	bd.	bd.	bd.	bd.	brak opublikowanej rekomendacji – ocena w toku.
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	bd.	bd.	bd.	bd.	ocena w toku
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2016	bd.	+	bd.	finansowanie palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem ze środków publicznych jest rekomendowane w leczeniu chorych po menopauzie z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi, które wcześniej nie otrzymały terapii systemowej w chorobie zaawansowanej; rekomendacja uzależniona od osią-

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi/Uzasadnienia
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
						gnięcia kosztowej efektywności na akceptowalnym poziomie
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	bd.	bd.	bd.	bd.	ocena w toku
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	bd.	bd.	bd.	bd.	brak opublikowanej rekomendacji

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono raport niemieckiej agencji *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, w którym oceniano skuteczność terapii palbocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem. Stwierdzono, że nie istnieją przesłanki co do korzyści płynących ze stosowania takich terapii w leczeniu pacjentek w wieku przed-, około- i postmenopauzalnym z progresją w trakcie wcześniej hormonoterapii, a także u pacjentek w wieku przed- i około-menopauzalnym, wcześniej nieleczonych, oraz co do korzyści płynących ze stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po menopauzie bez wcześniejszej hormonoterapii. Natomiast dla skojarzenia palbocyklibu i letrozolu stosowanych u pacjentek po menopauzie, bez wcześniejszej hormonoterapii, korzyści kliniczne określono jako nieprzekonujące (IQWiG 2017). Warto jednak zauważyć, że agencja sformułowała cytowaną rekomendację głównie w oparciu o zysk w przeżyciu całkowitym. Obecne metody terapii zaawansowanego raka piersi w znaczący sposób wydłużają przeżycie chorych. Ocena bazująca jedynie na analizie śmiertelności może wiązać się z pomniejszeniem korzyści klinicznej płynącej z analizowanych metod leczenia.

Na stronach *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* odnaleziono informacje o dwóch ocenach palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem u chorych po menopauzie z HR-dodatnim i HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi, które nie otrzymywały wcześniej leczenia systemowego choroby zaawansowanej – pierwszej oznaczonej numerem pCODR 10068 (CADTH 2016), jak i powtórnej, oznaczonej numerem pCODR 10093 (CADTH 2016a). W ocenie pCODR 10068 eksperci nie zarekomendowali finansowania palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem ze środków publicznych w powyższej populacji jako początkowej opcji hormonoterapii w chorobie przerzutowej – taka decyzja spowodowana była brakiem pewności co do korzyści klinicznych takiego schematu w porównaniu z monoterapią letrozolem z uwagi na ograniczone wyniki dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, a także jakości życia w ramach badania PALOMA-1 (CADTH 2016). Ponowny wniosek podmiotu odpowiedzialny został już przez ekspertów oceniony pozytywnie. Swoją decyzję

uwarunkowali oni jednak od uzyskania kosztowej efektywności na akceptowalnym poziomie (wskazano, że przy proponowanej cenie, skojarzenie palbocyklibu z letrozolem nie jest kosztowo efektywne w porównaniu do monoterapii letrozolem). Uwypuklono także, że ocena wpływu na budżet została niedoszacowana. W rekomendacji zaznaczono, że w odniesieniu do wcześniejszej rekomendacji, podmiot odpowiedzialny dostarczył dowody o umiarkowanej korzyści klinicznej wyrażonej poprzez statystyczną i istotną klinicznie poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji, odsetek odpowiedzi obiektywnej oraz profil bezpieczeństwa, które nie różniły się znamienne względem komparatora, jednak były możliwe do kontrolowania. Wymieniono przy tym jednak brak na tamtą chwilę dowodów na poprawę jakości życia i przeżycia całkowitego (CADTH 2016a).

Jak poinformowała **All Wales Medicines Strategy Group** ocena palbocyklibu została zawieszona do momentu wydania rekomendacji przez *National Institute for Health and Clinical Excellence* (AWMSG 2017).

Z kolei na portalu **National Institute for Health and Clinical Excellence** odnaleziono informacje wskazujące na rozpoczęcie postępowań dotyczących wydania rekomendacji odnośnie stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, jak i z fulwestrantem w populacji chorych z hormonozależnym, HER2-ujemnym rakiem piersi. W przypadku pierwszego schematu podano, że kolejne spotkania w ramach postępowania zostało przesunięte na 8 czerwca 2017 r., aby podmiot odpowiedzialny mógł złożyć bardziej kompletne dane z badania *PALOMA-1* (NICE 2017), natomiast w przypadku drugiego podmiot odpowiedzialny wycofał wniosek do NICE do momentu wydania rekomendacji dla skojarzenia palbocyklibu z inhibitorem aromatazy (NICE 2017a).

Według danych ze stron **National Centre for Pharmacoeconomics** (NCPE 2016) oraz **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee** (PBAC 2017) rekomendacja dotyczące palbocyklibu jest w trakcie przygotowywania. Decyzję o konieczności podjęcia oceny medyczno-ekonomicznej palbocyklibu podjęta także agencja **Haute Autorité de Santé** (HAS 2017).

Natomiast w **Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee** i **Scottish Medicines Consortium** nie odnaleziono rekomendacji ani żadnych informacji wskazujących na przeprowadzanie oceny palbocyklibu.

Data ostatniego wyszukiwania: 4 kwietnia 2017 r.

1.7. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie najnowsze wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Analizowany problem decyzyjny stanowi leczenie pacjentek chorych na raka piersi estrogenozależnego (ER+), HER2(-) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po poprzedniej hormonoterapii. Ocenianą interwencją stanowi skojarzenie palbocyklibu z fulwestranem. Zgodnie z wytycznymi polskim (PUO 2014) II linia hormonoterapii uzależniona jest od substancji czynnych zastosowanych w I linii leczenia.

Zgodnie z wytycznymi, zarówno polskim (PUO 2014), jak i zagranicznymi (ASCO 2014, ASCO 2016, SEOM 2015, ESO-ESMO 2017, NCCN 2017) skojarzenie chemioterapii oraz hormonoterapii nie jest wskazane w analizowanej sytuacji klinicznej. Wytyczne wskazują na hormonoterapię jako podstawową metodę leczenia zaawansowanego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych (zarówno w zaawansowaniu miejscowym jak i w stadium uogólnionym). Stanowi ona opcję terapeutyczną obciążającą w mniejszym stopniu niż chemioterapia.

Palbocyklib należy do grupy inhibitorów kinaz zależnych od cyklin CDK4/6. Mechanizm jego działania jest zupełnie odmienny niż cytostatyków stosowanych w chemioterapii. II linia hormonoterapii u chorej na zaawansowanego hormonozależnego raka piersi może oznaczać kolejną linię leczenia dla pacjentki, która we wczesnym stadium choroby otrzymywała terapię adjuwantową z wykorzystaniem leku hormonalnego, jak i chorą, która dopiero w stadium zaawansowanym otrzymała I linię hormonoterapii.

Zgodnie z wytycznymi polskimi (PUO 2014) w I linii hormonoterapii u pacjentek z zaawansowanym hormonozależnym rakiem piersi stosuje się: tamoksyfen + kastrację (chirurgiczna lub farmakologiczna - analogi GnRH) (przed menopauzą) oraz tamoksyfen i niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol lub letrozol) (po menopauzie).

Leczenie II linii zależy od leczenia I linii i obejmuje niesteroidowe (anastrozol, letrozol) lub steroidowe (eksemestan) inhibitory aromatazy, tamoksyfen albo fulwestrant. Wybór leków w następnych liniach leczenia zależy od wcześniej podawanych leków – można zastosować eksemestan, fulwestrant, octan megestrolu albo octan medroksyprogesteronu.

Standardem postępowanie w leczeniu hormonalnym I linii jest tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy. W przypadku niepowodzenia stosowanej terapii należy zastosować inne wymienione powyżej preparaty. Wczesna progresja podczas stosowania tamoksyfenu (<12 miesięcy) stanowi wskazanie do zmiany stosowanej hormonoterapii. W pierwszej kolejności należy rozważyć inhibitory aromatazy (PUO 2014).

Wskazaniem do stosowanie eksemestanu jest oporność na niesteroidowe inhibitory aromatazy (nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 12-miesięcznego okresu po zakończeniu uzupełniającego leczenia oraz progresja choroby w czasie lub w ciągu miesiąca po zakończeniu paliatywnego leczenia). W przypadku progresji po czasie dłuższym niż 12 miesięcy możliwe jest powtórzenie uprzednio stosowanych schematów hormonoterapii (PUO 2014).

Ponadto międzynarodowe wytyczne (m.in. ASCO 2016 czy ESO-ESMO 2017) w II linii hormonoterapii zaawansowanego hormonozależnego raka piersi dopuszczają także:

- u pacjentek bez wcześniejszego leczenia adjuwantowego: fulwestrant i palbocyklib, inhibitory aromatazy w skojarzeniu z ewerolimusem, steroidowe inhibitory aromatazy oraz tamoksyfen;
- u chorych z wcześniejszą hormonoterapią adjuwantową: skojarzenie fulwestrantu z inhibitorami aromatazy, tamoksyfen, inhibitory aromatazy z ewerolimusem, inhibitory aromatazy z palbocyklibem oraz palbocyklib z fulwestrantem, który stanowi schemat oceniany w niniejszym raporcie.

Rozważając zatem hormonoterapię raka piersi w polskich warunkach, pacjentki w zależności od statusu menopauzalnego początkowo otrzymają tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy (lub sekwencję obu leków). Potwierdzają to także charakterystyki wyjściowe chorych w badaniu PALOMA-3, gdzie około 14% otrzymało wcześniej tylko tamoksyfen, 40 % inhibitory aromatazy, a 46% tamoksyfen i inhibitory aromatazy, przy czym najczęściej ostatnią hormonoterapią były inhibitory aromatazy (68%). W kolejnej linii po szybkiej progresji lub nawrocie będą w zależności od uprzedniego leczenia **niesteroidowe inhibitory aromatazy** (po tamoksyfenie), natomiast w przypadku niesukcesu inhibitorów aromatazy – **eksemestan** (gdy zastosowano wcześniej tylko niesteroidowe)

oraz, co najbardziej prawdopodobne – **fulwestrant**. Ponownie nawiązując do charakterystyk badania *PALOMA-3*, uwzględniając fakt, że chore w większości otrzymały wcześniej zarówno tamoksyfen i inhibitory aromatazy, oraz inhibitory aromatazy były ostatnią terapią, w trakcie której doszło do szybkiej progresji lub nawrotu, to właśnie **fulwestrant** jest najbardziej prawdopodobną hormonoterapią kolejnego wyboru.

Na podstawie wyżej omówionych zasad prowadzenia hormonoterapii oraz biorąc pod uwagę, że:

- polskie wytyczne nie zalecają łączenia różnych hormonoterapii (*PUO 2014*), co wyklucza jako komparator skojarzenie inhibitorów aromatazy i fulwestrantu;
- polskie i zagraniczne wytyczne nie zalecają łączenie hormonoterapii z chemioterapią, ponadto paklocyblib zaliczany jest do innej grupy leków cytostatyki, w związku z czym chemioterapia nie stanowi komparatora w analizowanym problemie decyzyjnym
- zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (*MZ 26/04/2017*) w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, ani ewerolimus ani palbocyklib nie jest obecnie lekiem refundowanym w rozważanym wskazaniu w Polsce;

• [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

jako komparatory dla palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem wybrano: **letrozol, anastrozol, eksemestan i fulwestrant.**

1.8. Dobór punktów końcowych

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016), w analizie klinicznej oceniane są efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe. Rak piersi w stadiach nieoperacyjnego zaawansowania jest nowotworem o postępującym przebiegu klinicznym, który skraca przeżycie chorych, jednocześnie pogarszając jego jakość. Leczenie zastosowane w tym stadium zaawansowania choroby ma charakter paliatywny, a jego celem jest wydłużenie i poprawa jakości życia (PUO 2014). Z tego względu, jako główny punkt końcowy należy przyjąć **przeżycie całkowite** (OS, z ang. *Overall Survival*), stanowiące „złoty standard” oceny przeżycia wśród chorych onkologicznych. Trzeba zaznaczyć, że właściwa ocena tego punktu końcowego u chorych z hormonozależnym rakiem piersi wymaga zastosowania długotrwałej obserwacji, gdyż oczekiwane przeżycia 5-letnie w tej populacji wynoszą co najmniej 85% (Parise 2014).

Analizie należy także poddać wyniki **przeżycia bez progresji** (z ang. *progression-free survival*, PFS), jako punkty końcowe istotne z perspektywy pacjentów onkologicznych, związane z poprawą ich jakości życia. W przypadku zaawansowanego raka piersi, jak i innych nowotworów ocena PFS została uznana jako marker korzyści zdrowotnych w badaniach klinicznych. Ocena tego punktu końcowego wymaga krótszego okresu obserwacji niż w przypadku OS, co więcej leczenie zastosowane w późniejszych etapach prób klinicznych nie wpływa na wartość PFS. Coraz częściej decyzje terapeutyczne dotyczące zaawansowanego raka piersi podejmowane są w oparciu o ten punkt końcowy. (Saad 2011) .

Dodatkowo ocenie należy poddać punkty końcowe opisujące **kliniczną odpowiedź na zastosowane leczenie**, takie jak np. odpowiedź całkowita (z ang. *complete response*, CR), odpowiedź częściowa (z ang. *partial response*, PR) czy progresja choroby (z ang. *progressive disease*, PD), które są dodatkowymi elementami oceny rzeczywistej korzyści terapeutycznej (Płużański 2014). Należy również uwzględnić wskaźniki dotyczące **jakości życia** jako parametr istotny u chorych onkologicznych w zaawansowanym stadium poddawanych leczeniu onkologicznemu.

Istotne jest także przeprowadzenie **oceny bezpieczeństwa** stosowanej terapii – analizy częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych, związanych z leczeniem lub prowadzących do jego zakończenia.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EMA oraz FDA.

W analizie ekonomicznej zastosować należy jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

1.9. Zakres analiz

1.9.1. Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu hormonozależnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami (po poprzedniej hormonoterapii), która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeглядów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) wykonano przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 21. Schemat PICOS dla przeglądu badań klinicznych.

Parametr	Kryteria włączenia
Analiza efektywności klinicznej palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem	
Populacja (P)	HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, po poprzedniej hormonoterapii (na etapie przeglądu systematycznego i wyszukiwania danych źródłowych nie wprowadzono dalszych ograniczeń, by nadmiernie nie ograniczać dostępnych danych, natomiast w dalszym etapie oceniono zgodność ocenianej populacji ze szczegółowymi zapisami programu lekowego)
Interwencja (I)	palbocyklib (125 mg) w skojarzeniu z fulwestrantem (500 mg)
Komparatory (C)	fulwestrant (500 mg), anastrozol (1 mg), letrozol (2,5 mg), eksemestan (25 mg)
Punkty końcowe (O)	przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź obiektywna, korzyść kliniczna, czas trwania odpowiedzi, jakość życia oraz ocena bezpieczeństwa
Metodyka badań (S)	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oceniające opisywaną interwencję oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji
Porównanie pośrednie	
Populacja (P)	hormonowrażliwy rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, po poprzedniej hormonoterapii (na etapie przeglądu systematycznego i wyszukiwania danych źródłowych nie wprowadzono dalszych ograniczeń, by nadmiernie nie ograniczać dostępnych danych, natomiast w dal-

Parametr	Kryteria włączenia
	szym etapie oceniono zgodność ocenianej populacji ze szczegółowymi zapisami programu lekowego) Dopuszczono badania, w których nie wszystkie pacjentki miały dodatni status receptora ER, pod warunkiem że odsetek chorych z ER+ wynosił przynajmniej 50%. Z uwagi na fakt, że w starszych badaniach często nie określano statusu HER2, nie wymagano by badania uwzględniane w porównaniu pośrednim oceniały jedynie pacjentki HER2-
Interwencja (I)	fulwestrant (500 mg, ale dopuszczano również inne dawkowanie fulwestrantu stosowane w starszych badaniach – 250 mg i 500/250 mg – celem umożliwienia domknięcia sieci porównania pośredniego), anastrozol (1 mg), letrozol (2,5 mg), eksemestan (25 mg)
Komparatory (C)	fulwestrant (500 mg, ale dopuszczano również inne dawkowanie fulwestrantu stosowane w starszych badaniach – 250 mg i 500/250 mg – celem umożliwienia domknięcia sieci porównania pośredniego), anastrozol (1 mg), letrozol (2,5 mg), eksemestan (25 mg)
Punkty końcowe (O)	przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby (lub parametry pochodne – TTF, TTP), odpowiedź obiektywna, korzyść kliniczna, jakość życia oraz ocena bezpieczeństwa – w analizie uwzględniono tylko te punkty końcowe i zdarzenia niepożądane, dla których udało się stworzyć sieć zależności dla przynajmniej 2 interwencji
Metodyka badań (S)	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania bez randomizacji. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

1.9.2. Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Ibrance należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*). W myśl wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zaawansowanego raka piersi ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 2016). W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją i ocenianymi komparatorami zasadne byłoby przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimization analysis*).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Ibrance w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań okre-

ślonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjentki). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, należy rozważyć uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa).

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania palbocyklibu we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) (AOTMiT 2016).

1.9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Ibrance w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia palbocyklibem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Ibrance w wykazie leków refundowanych stosowanych w programach lekowych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe lub opinie ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

2. Piśmiennictwo

- Agarwal 2014** Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2014;149(3):267-74.
- AGO 2016** Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. 2016 v. 1 Dostępne on-line pod adresem: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/en/Updated%20Guidelines_2016.pdf
Data ostatniego dostępu: 27 kwietnia 2017 r.
- Allemani 2013a** Allemani C, Sant M, Weir HK, Richardson LC, Baili P, Storm H, Siesling S, Torrella-Ramos A, Voogd AC, Aareleid T, Ardanaz E, Berrino F, Bielska-Lasota M, Bolick S, Cirilli C, Colonna M, Contiero P, Cress R, Crocetti E, Fulton JP, Grosclaude P, Hakulinen T, Izarzugaza MI, Malmström P, Peignaux K, Primic-Žakelj M, Rachtan J, Safaei Diba C, Sánchez MJ, Schymura MJ, Shen T, Traina A, Tryggvadottir L, Tumino R, Velten M, Vercelli M, Wolf HJ, Woronoff AS, Wu X, Coleman MP. Breast cancer survival in the US and Europe: a CONCORD high-resolution study. *Int J Cancer.* 2013 Mar 1;132(5):1170-81.
- Allemani 2013b** Allemani C, Minicozzi P, Berrino F, Bastiaannet E, Gavin A, Galceran J, Ameijide A, Siesling S, Mangone L, Ardanaz E, Hédelin G, Mateos A, Micheli A, Sant M; EUROCARE Working Group. Predictions of survival up to 10 years after diagnosis for European women with breast cancer in 2000-2002. *Int J Cancer.* 2013 May 15;132(10):2404-12.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
Data ostatniego dostępu: 28 kwietnia 2017 r.
- ASCO 2014** Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, Gralow J, Hortobagyi GN, Moy B, Yee D, Brundage SB, Danso MA, Wilcox M, Smith IE. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2014 Oct 10;32(29):3307-29.
- ASCO 2016** Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Klein Connolly H, Dickler MN, Fallowfield L, Fowble B, Ingle JN, Jahanzeb M, Johnston SRD, Korde LA, Khatcheressian JL, Mehta RS, Muss HB, Burstein HJ. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 25 (September 2016) 3069-3103.
- AWA Afinitor 2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją AFINITOR (ewerolimus) 5 mg, 10 mg (tabletki) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/069/AWA/069_AWA_OT_4351_8_AFINITOR_2016.05.06.pdf, data dostępu
- AWMSG 2017** AWMSG. Palbociclib (Ibrance®). Dostępne on-line pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2392>. Data ostatniego dostępu: 4 kwietnia 2017 r.
- BIA Ibrance + fulwestrant** [REDACTED] Ibrance (palbocycylib) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego oraz brakiem nadekspresji receptora HER2 lub brakiem amplifikacji genu HER2 po

- 2017** uprzedniej hormonoterapii. Kraków, 2017 r. Praca niepublikowana. Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib).
- Bloom 1964** Bloom HGJ. The natural history of untreated breast cancer. *Ann NY Acad Sci* 1964; 114:747-754.
- Bogusławski 2014** Bogusławski S, Smaga A. Ile kosztuje pacjentki zaawansowana choroba nowotworowa – rak piersi? Seminarium „Innowacje w leczeniu raka piersi –ocena dostępności w Polsce”. Warszawa, 17 stycznia 2014
Dostęp online pod adresem: <http://docplayer.pl/4673360-Ile-kosztuje-pacjentki-zaawansowana-choroba-nowotworowa-rak-piersi-seminarium-innowacje-w-leczeniu-raka-piersi-ocena-dostepnosci-w-polsce.html>
Data ostatniego dostępu: 28 kwietnia 2017 r.
- Brębowicz 2011** Brębowicz E. Wybrane czynniki prognostyczne i predykcyjne u młodych kobiet chorych na raka piersi. Poznań 2011
Dostępne online pod adresem: <http://www.wbc.poznan.pl/Content/185244/index.pdf>
Data ostatniego dostępu: 27 kwietnia 2017 czerwca r.
- Bucholz 2015** Buchholz TA, Mittendorf EA, Hunt KK. Surgical Considerations After Neoadjuvant Chemotherapy: Breast Conservation Therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2015;2015(51):11-4.
- CADTH 2016** Ibrance for Advanced Breast Cancer. pCODR 10068. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.cadth.ca/ibrance-advanced-breast-cancer-details>. Data ostatniego dostępu: 4 kwietnia 2017 r.
- CADTH 2016a** Ibrance for Advanced Breast Cancer Resubmission. pCODR 10093. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.cadth.ca/ibrance-advanced-breast-cancer-resubmission-details>. Data ostatniego dostępu: 4 kwietnia 2017 r.
- Cardoso 2014** Cardoso F, Costa A, Norton L et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014; 25:1871–1888
- CCO 2012** Cancer Care Ontario. The Role of Aromatase Inhibitors in the Treatment of Postmenopausal Women with Metastatic Breast Cancer. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=293469>. Data ostatniego dostępu: 4 kwietnia 2017 r.
- Chen 2016** Chen W.Y., Factors that modify breast cancer risk in women.
Dostęp online pod adresem: https://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women?source=search_result&search=breast%20cancer%20etiology&selectedTitle=1~150
Data ostatniego dostępu: 26 lutego 2017 r.
- ChPL Anastrozol medac 2014** Charakterystyka produktu leczniczego Anastrozol medac. 2014. Dostępne online pod adresem: http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Anastrozol_medac_1mg.pdf. Data ostatniego dostępu: 25 kwietnia 2017 r.
- ChPL Etadron 2013** Charakterystyka produktu leczniczego Etadron. 2013. Dostępne online pod adresem: http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Etadron.pdf. Data ostatniego dostępu: 25 kwietnia 2017 r.
- ChPL Faslodex 2016** Charakterystyka produktu leczniczego Faslodex. 2016. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000540/WC500021174.pdf. Data ostatniego dostępu: 25 kwietnia 2017 r.

- ChPL Ibrance 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ibrance – nadesłany przez Podmiot Odpowiedzialny. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL 28.03.2017.
- ChPL Letrozol Apotex 2012** Charakterystyka produktu leczniczego Letrozol Apotex. 2012. Dostępne online pod adresem: http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Letrozole_Apotex.pdf. Data ostatniego dostępu: 25 kwietnia 2017 r.
- Christinat 2012** Christinat A, Pagani O. Fertility after breast cancer. *Maturitas*. 2012;73(3):191-6.
- Cortazar 2014** Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N5, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
- Daland 1927** Daland EM. Untreated cancer of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1927; 44: 264.
- Dębski 2011** Dębski R. Najnowsze doniesienia na temat bezpieczeństwa terapii hormonalnej dla gruczołu piersiowego. *Przegląd Menopauzalny*. 2011;5:351-356.
- Didkowska 2009** Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2009.
- Ekiert 2011** Ekiert M. Chemioterapia uogólnionego raka piersi. Osteoliza i hiperkalcemia. W: Kornafel J (red.). *Rak Piersi*. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;121-129.
- ESO-ESMO 2017** Cardoso F, Costa A , Senkus E, Aapro M, Andre' F, Barrios CH , Bergh J, Bhattacharyya G , Biganzoli L , Cardoso MJ, Carey L, Corneliussen-James D, Curigliano G, Dieras V, El Saghir N, Eniu A, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Gennari A, Harbeck N, Hudis C, Kaufman B, Krop I, Mayer M, Meijer H, Mertz S, Ohno S, Pagani O, Papadopoulos E, Peccatori F, Pernault-Llorca F, Piccart MJ, Pierga JY, Rugo H, Shockney L, Sledge G, Swain S, Thomssen C, Tutt A, Vorobiof D, Xu B, Norton L, Winer E. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology* 28: 16-33, 2017.
- Ferretti 2007** Ferretti G, Felici A, Papaldo P, Fabi A, Cognetti F. HER2/neu role in breast cancer: from a prognostic foe to a predictive friend. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007 Feb;19(1):56-62.
- Forber 1931** Forber JE. Incurable cancer. *Rep. Publ. Hlth. Med. Subj.* 1931; no. 66. H.M.S.O. London, England.
- Galmarini 2015** Galmarini CM, Tredan O, Galmarini FC. Survivorship in untreated breast cancer patients. *Med Oncol*. 2015 Feb;32(2):466.
- GLOBOCAN 2012** WHO. International Agency for Research on Cancer. Breast Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Dostępne online pod adresem: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=breast Data ostatniego dostępu: 7 marca 2017 r.
- Greenwood 1926** Greenwood M. The natural history of cancer. *Rep. Publ. Hlth. Med. Subj.* 1926; no. 33. H.M.S.O. London, England.
- Hammod 2015** Hammond ME, Hicks DG. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing Clinical Practice Guideline

- Upcoming Modifications: Proof That Clinical Practice Guidelines Are Living Documents. Arch Pathol Lab Med. 2015;139(8):970-1.
- HAS 2017** Décision n°2017.0002/DC/SEESP du 25 janvier 2017 Du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit IBRANCE® 75mg – 100 mg – 125 mg sur les dépenses de l'assurance maladie. Dostępne on-line pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/dc_2017_0002_impact_significatif_produit_ibrance_cd_2017_01_25_vd.pdf. Data ostatniego dostępu: 4 kwietnia 2017 r.
- Hayes 2015** Hayes EL, Lewis-Wambi JS. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer: An overview of the proposed roles of noncoding RNA. Breast Cancer Res 2015;17:40.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Hsu 2013** Hsu T, Ennis M, Hood N, Graham M, Goodwin PJ. Quality of life in long-term breast cancer survivors. J Clin Oncol. 2013 Oct 1;31(28):3540-8.
- IQWiG 2017** [A16-74] Palbociclib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a16-74-palbociclib-mammakarzinom-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.7749.html>. Data ostatniego dostępu: 4 kwietnia 2017 r.
- Jagiello-Gruszfeld 2016** Jagiełło-Gurszfeld A, Gałęcki J, Olszewski W, Nagadowska M. Miejscowo zaawansowany rak piersi – diagnostyka i leczenie. Ginekologia po Dyplomie 2016, 01. Dostęp online pod adresem: <https://podyplomie.pl/ginekologia/20673,miejscowo-zaawansowany-rak-piersi-diagnostyka-i-leczenie> Data ostatniego dostępu: 27 kwietnia 2017 r.
- Jeleń 2011** Jeleń M. Diagnostyka patomorfologiczna i patomorfologiczne czynniki prognostyczne. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;15-27.
- Kennecke 2010** Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2010 Jul 10;28(20):3271-7.
- Kołacińska 2010** Kołacińska A, Błasińska-Morawiec M, Dowgier-Witczak I, Kordek R, Morawiec Z. Charakterystyka chorych na raka piersi z całkowitą odpowiedzią histopatologiczną po chemioterapii przedoperacyjnej. Przegląd Menopauzalny 2010;5:300-304.
- KRN 2017** Dane Krajowego Rejestru Nowotworów. Dostępne online pod adresem: <http://onkologia.org.pl/raporty/> Data ostatniego dostępu: 06 marca 2017 r.
- Krzemieniecki 2013** Krzemieniecki K, Rak piersi. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2013; 2210-2214.
- Krzemieniecki 2015** Krzemieniecki K, Rak piersi. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2015. Medycyna Praktyczna, 2015; 2263 – 2268.
- Krzyżak 2010** Krzyżak M, Maślach D, Juczewska M, Lasota W, Rabczenko D, Marcinkowski JT, Szpak A. Differences in breast cancer incidence and stage distribution between urban and rural female population in podlaskie voivodship, poland in years 2001–2002. Ann Agric Environ Med 2010, 17, 159–162.
- Lim 2012** Lim E, Metzger-filho O, Winer E. The Natural History of Hormone Receptor–Positive Breast Cancer. Review Article, August 10, 2012, Oncology Journal, Breast Cancer
- Lobbezoo 2013** Lobbezoo D, van Kampen R, Voogd A, Wouter Dercksen M, van den Berkmortel F, Smilde T,

van de Wouw A, Peters F, van Riel J, Peters N, de Boer M, Borm G, Tjan-Heijnen V. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat* (2013) 141:507–514

- Malinowski 2004** Malinowski Z, Skowrońska-Gardas A, Jodkiewicz Z. Niepowodzenia po leczeniu oszczędzającym u chorych na raka piersi we wczesnych stopniach zaawansowania. *Rep Prac! Oncol Rad- lother* 2004; 9(52): S310.
- Mosher 2013** Mosher CE, Johnson C, Dickler M, Norton L, Massie MJ, DuHamel K. Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. *Breast J*. 2013;19(3):285-92.
- MPZ 2015** Ministerstwo Zdrowia. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Dostępne online pod adresem: http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/MPZ_onkologia_Polska.pdf
Data ostatniego dostępu: 27 kwietnia 2017 r.
- Musiał 2013** Musiał Z, Sendecka W, Zalewska-Puchała J. Jakość życia po mastektomii. *Problemy Pielęgniarstwa* 2013; 21 (1): 38–46.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo- specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 26/04/2017** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczo- specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>. Data ostatniego dostępu: 27 kwietnia 2017 r.
- Nathanson 1936** Nathanson IT, Welch CE. Life expectancy and incidence of malignant disease. I. Carcinoma of the breast. *Am. J. Cancer* 1936; 28: 40.
- NCCN 2017** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 2.2017.
Dostępne online pod adresem: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
Data ostatniego dostępu: 27 kwietnia 2017
- NCPE 2016** Palbociclib (Ibrance®). Dostępne on-line pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/palbociclib-ibrance/>. Data ostatniego dostępu: 4 kwietnia 2017 r.
- NFZ 2017** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP. Dostępne online pod adresem: <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 7 marca 2017 r.
- NICE 2009** NICE. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Last updated: July 2014.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG81/chapter/1-Recommendations>. Data ostatniego dostępu: 27 marca 2017 r.
- NICE 2017** Breast cancer (hormone-receptor positive, HER2-negative) - palbociclib [ID915]. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10068>. Data ostatniego dostępu: 4 kwietnia 2017 r.
- NICE 2017a** Palbociclib for treating hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer [ID916]. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid->

ta10095. Data ostatniego dostępu: 4 kwietnia 2017 r.

- NICE CG81** NICE. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Full Guideline developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer. February 2009.
- Nienartowicz 2011** Nienartowicz E. Diagnostyka obrazowa raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi; Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;29-34.
- Nienartowicz 2011a** Nienartowicz E. Diagnostyka mammograficzna raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;35-41.
- O'Shaughnessy 2005** O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2005;10 Suppl 3:20-9.
- Parise 2014** Parise CA, Caggiano V. Breast Cancer Survival Defined by the ER/PR/HER2 Subtypes and a Surrogate Classification according to Tumor Grade and Immunohistochemical Biomarkers. *Journal of Cancer Epidemiology* 2014; ID 469251, 11 pages.
- Partridge 2014** Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, Gralow J, Hortobagyi GN, Moy B, Yee D, Brundage SB, Danso MA, Wilcox M, Smith IE. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 10;32(29):3307-29
- PBAC 2017** PBAC meeting agenda, march 2017. Dostępne on-line pod adresem: www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/pdf/pbac-meeting-agenda-march-2017.docx. Data ostatniego dostępu: 4 kwietnia 2017 r.
- Perry 2007** Perry S, Kowalski T, Chang Ch. Quality of life assessment in women with breast cancer: benefits, acceptability and utilization. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007, 5:24.
- Piekarski 2005** Piekarski J. Receptory estrogenowe i progesteronowe w raku piersi – współczesny stan wiedzy. *Współczesna Onkologia* 2005; 9(9):371-9
- Pieńkowski 2014** Pieńkowski T, Rak piersi – wybrane aspekty leczenia systemowego. *Pol J Pathol* 2014; 65 (4) (suplement 2): S1-S8
- Płużański 2014** Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1 NOWOTWORZY *Journal of Oncology* 2014; 64(4): 331-335.
- PTO 2014** Polskie Towarzystwo Onkologiczne. Obecny Stan Zwalczenia Nowotworów w Polsce. 16 maja 2014. Dostępne online pod adresem: www.pto.med.pl/content/download/7709/84400/file/Obecny_Stan.pdf. Data ostatniego dostępu: 8 marca 2017 r.
- PUO 2014** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Jassem J, Krzakowski M. Rak piersi. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Pod redakcją: Krzakowski M, Warzocha K. Tom I, 211 – 263. Aktualizacja dostępna online pod adresem: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersii.pdf Data ostatniego dostępu: 4 kwietnia 2016 r.
- Ruddy 2017** Ruddy K, Partridge A. Approach to the patient following treatment for breast cancer. Opublikowano w ramach uptodate.com. Literature review current through: Feb 2017. Dostęp online: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-following-treatment-for-breast-cancer?source=search_result&search=follow-up%20breast%20cancer&selectedTitle=1~150#H12559591 Data ostatniego dostępu: 08 marca 2017 r.

- Saad 2011** Saad E, Endpoints in advanced breast cancer: methodological aspects & clinical implications. *Indian J Med Res.* 2011 Oct; 134(4): 413–418
- Sarsenov 2016** Sarsenov D, Ilgun S, Ordu C, Alco G, Bozdogan A, Elbuken F, Nur Pilanci K, Agacayak F, Erdogan Z, Eralp Y, Dincer M, Ozmen V. True Local Recurrences after Breast Conserving Surgery have Poor Prognosis in Patients with Early Breast Cancer. *Cureus.* 2016;8(3):e541.
- Sas-Korczyńska 2011** Sas-Korczyńska B, Walasek T, Hetnał M, Kokoszka A, Korzeniowski S. Wstępne wyniki i tolerancja radioterapii skojarzonej z hipertermią w pilotowej grupie chorych na raka piersi z nieoperacyjnymi wznowami na ścianie klatki piersiowej. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2011; 61 (5):444-448.
- SEOM 2015** Gaviłá J, Lopez-Tarruella S, Saura C, Muñoz M., Oliveira M, De la Cruz-Merino L, Morales S, Alvarez I, Virizuela JA, Martin M. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol.* 2015; 17: 946–955.
- Sharma 2013** Sharma P, Sail K., Delea T. i in. Treatment patterns in HER2+/HR+ postmenopausal women with metastatic breast cancer initiating first-line treatment in a community oncology setting in the US, *Commun Oncol* 2013; 10:74-81.
- Smaga 2014** Smaga A, Mikułowska M, Komorowska A, Falkiewicz B, Gryglewicz J. Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja. Warszawa, październik 2014
Dostępne online pod adresem:
http://instytuty.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Dokumenty/instytuty/IZWOZ/Rak_piersi_raport.pdf
Data ostatniego dostępu 27 kwietnia 2017 r.
- St Gallen 2013** Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H-J. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology.* 2013; 42: 2206 – 2223.
- St Gallen 2015** Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care* 2015;10:124–130.
- Szewczyk 2011** Szewczyk K. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi. W: Kornafel J (red.). *Rak Piersi.* Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;5-13.
- Szydłowska-Pazera 2007** Szydłowska-Pazera K, Potemski P, Kubiak R, Płużański A. Docetaksel i antybiotyki antracyklinowy w chemioterapii przedoperacyjnej raka piersi. Ocena skuteczności leczenia w zależności od wybranych czynników molekularnych. *Współczesna Onkologia* 2007; 11(7):360-6.
- Taghian 2016** Taghian A., El-Ghamry M.N., Merajver S.D. Overview of the treatment of newly diagnosed, non-metastatic breast cancer.
Dostęp online pod adresem: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer?source=search_result&search=early%20breast%20cancer&selectedTitle=1~150#H1.
Data ostatniego dostępu: 26 lutego 2017 r.
- Tarkowski 2011** Tarkowski R. Czynniki prognostyczne u chorych na raka piersi. W: Kornafel J (red.). *Rak Piersi.* Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;141-148.
- Turner 2015** Turner NC, Ro J, Andr F, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 373(3):209-219
- Van Poznak 2015** Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, Hicks DG, Hill EG, Liu MC, Lucas W, Mayer IA, Mennel RG, Symmans WF, Hayes DF, Harris LN. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast

- Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2695-704.
- Vergine 2013** Vergine M, Scipioni P, Garritano S, Colangelo M, Di Paolo A, Livadoti G, Maturo A, Monti M. Breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cancer. Preliminary results. *G Chir.* 2013;34(9-10):254-6.
- Verma 2016** Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, Colleoni M, Iwata H, Harbeck N, Cristofanilli M, Zhang K, Thiele A, Turner NC, Rugo HS. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: Detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016; 21(10):1165-1175
- Wang 2013** Wang S, Zhang Y, Yang X, Fan L, Qi X, Chen Q, Jiang J. Shrink pattern of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and its correlation with clinical pathological factors. *World J Surg Oncol.* 2013;11(1):166
- Willis 2015** Willis K, Lewis S, Ng F, Wilson L. The experience of living with metastatic breast cancer--a review of the literature. *Health Care Women Int.* 2015;36(5):514-42.
- Wishart 2012** Wishart GC, Bajdik CD, Dicks E, Provenzano E, Schmidt MK, Sherman M, Greenberg DC, Green AR, Gelmon KA, Kosma VM, Olson JE, Beckmann MW, Winqvist R, Cross SS, Severi G, Huntsman D, Pylkäs K, Ellis I, Nielsen TO, Giles G, Blomqvist C, Fasching PA, Couch FJ, Rakha E, Foulkes WD, Blows FM, Bégin LR, Van't Veer LJ, Southey M, Nevanlinna H, Mannermaa A, Cox A, Cheang M, Baglietto L, Caldas C, Garcia-Closas M, Pharoah PD. PREDICT Plus: development and validation of a prognostic model for early breast cancer that includes HER2. *Br J Cancer.* 2012 Aug 21;107(5):800-7. doi: 10.1038/bjc.2012.338. Epub 2012 Jul 31.
- Wolff 2014** Wolff AC, Hammond MEH, Hicks GD, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JMS, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine:* February 2014; 138(2): 241-256.
- Wolff 2015** Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Allison KH, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Dowsett M, McShane LM, Hayes DF. Reply to E.A. Rakha et al. *J Clin Oncol.* 2015;33(11):1302-4.
- ZUS 2017** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.
Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 5 marca 2017 r.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Status refundacyjny komparatorów palbocyclobu refundowanych w warunkach polskich

Tabela 22. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: leki stosowane w hormonoterapii w leczeniu raka piersi, dostępne w aptece (MZ 26/04/2017).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
Anastrozolum	Anastrozol Bluefish, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909990802432	132.0	45,36	47,63	56,79	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	1,36	55,43
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909990082162	132.0	47,52	49,90	59,06	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	3,63	55,43
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909991251529	132.0	48,60	51,03	60,19	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	4,76	55,43
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909991291242	132.0	41,04	43,09	52,25	52,25	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	0,00	52,25
Anastrozolum	Anastrozol medac, tabl. powł., 1 mg	28 tabl.	5909990786497	132.0	50,10	52,61	61,77	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	6,34	55,43
Anastrozolum	Ansyn, tabl. powł., 1 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990635511	132.0	59,08	62,03	71,20	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	15,77	55,43
Anastrozolum	Apo-Nastrol, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909990802050	132.0	58,86	61,80	70,96	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	15,53	55,43

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
Anastrozolum	Arimidex, tabl. powł., 1 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990756711	132.0	82,62	86,75	95,91	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	40,48	55,43
Anastrozolum	Atrozol, tabl. powł., 1 mg	28 szt. (1 poj.po 28 szt.)	5909991090029	132.0	50,11	52,62	61,78	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	6,35	55,43
Anastrozolum	Egistrozol, tabl. powł., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990082148	132.0	52,54	55,17	64,33	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	8,90	55,43
Exemestanum	Etadron, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	5909990798094	132.0	64,58	67,81	77,30	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	17,91	59,39
Exemestanum	Glandex, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	5909990812202	132.0	75,60	79,38	88,87	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	29,48	59,39
Exemestanum	Symex, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	5909990853090	132.0	63,72	66,91	76,40	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	17,01	59,39
Letrozolum	Aromek, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909991060718	132.0	47,52	49,90	59,39	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	0,00	59,39
Letrozolum	Clarzole, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909990799923	132.0	50,76	53,30	62,79	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	3,40	59,39
Letrozolum	Clarzole, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909991231705	132.0	50,76	53,30	62,79	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	3,40	59,39
Letrozolum	Etruzil, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990710201	132.0	56,00	58,80	68,29	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie	-	bezpłatny	8,90	59,39

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
hormonoterapii													
Letrozolum	Lametta, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909991061111	132.0	54,00	56,70	66,19	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	6,80	59,39
Letrozolum	Letrozole Apotex, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909990908608	132.0	52,49	55,11	64,60	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	5,21	59,39
Letrozolum	Letrozole Bluefish, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909990794683	132.0	48,60	51,03	60,52	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	1,13	59,39
Letrozolum	Lortanda, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909991039158	132.0	50,22	52,73	62,22	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	2,83	59,39
Letrozolum	Symletrol, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909990956395	132.0	47,41	49,78	59,27	59,27	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	0,00	59,27

Tabela sporządzona na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 26/04/2017).

Oznaczenie grup limitowych:

132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy.

Tabela 23. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: leki stosowane w ramach chemioterapii (MZ 26/04/2017).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Fulvestrant	Faslodex, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły z syst.osł.	5909990768875	1019.0, Fulvestrant	2 700,00	2 835,00	2 835,00	C.27.	bezpłatny	0

Tabela sporządzona na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 26/04/2017).

3.2. Opis komparatorów

3.2.1. Anastrozol

Tabela 24. Opis komparatora – Anastrozol medac (anastrozol) (ChPL Anastrozol medac 2014).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Medac, Gesellschaft für klinische, Spezialpräparate mbH, Fehlandtstr. 3, 20354 Hamburg, Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	16891
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 czerwca 2010 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 27 marca 2014 r.
Grupa farmakoterapeutyczna:	Inhibitory aromatazy.	
Kod ATC	L02B G03.	
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> Anastrozol medac, 1 mg, tabletki powlekane. 	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</p> <p>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne Anastrozol jest silnym i wysoce wybiórczym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest produkowany głównie na drodze konwersji androstendionu do estronu za pośrednictwem kompleksu enzymu aromatazy w tkankach obwodowych. Estron jest następnie przekształcany w estradiol. Wykazano, że obniżenie stężenia krążącego estradiolu powoduje korzystne działanie u kobiet z rakiem piersi. U kobiet po menopauzie dawka dobową 1 mg anastrozolu powodowała zahamowanie wytwarzania estradiolu przekraczające 80 %, oznaczone bardzo czułą metodą analityczną. Anastrozol nie wywiera działania progestogenowego, androgenowego ani estrogenowego. Dobowe dawki anastrozolu do 10 mg nie wywierają żadnego działania na wydzielanie kortyzolu lub aldosteronu, w pomiarze przed i po standardowym teście prowokacji hormonu adrenokortykotropowego (ang. ACTH). Dlatego też suplementacja kortykosteroidów nie jest konieczna.</p>	
	<p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p><u>Wchłanianie</u></p>	

Wskazania

Wchłanianie anastrozolu następuje szybko i maksymalne stężenie w osoczu jest najczęściej osiągnięte w ciągu dwóch godzin po podaniu (na czczo). Pożywienie nieznacznie obniża szybkość wchłaniania, ale nie wpływa na zakres wchłaniania. Nie oczekuje się, aby niewielka zmiana szybkości wchłaniania miała klinicznie istotny wpływ na stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym po podaniu raz na dobę dawki anastrozolu w tabletkach. Stężenie anastrozolu w osoczu w stanie stacjonarnym wynoszące około 90 % do 95 % jest osiągnięte po podaniu 7 dawek dobowych, a kumulacja jest 3 do 4 razy większa. Brak dowodów wskazujących na zależność parametrów farmakokinetycznych anastrozolu od czasu leczenia lub od wielkości dawki. U kobiet po menopauzie farmakokinetyka anastrozolu nie zależy od wieku. Anastrozol wiąże się w 40% z białkami osocza.

Eliminacja

Anastrozol jest eliminowany powoli, a okres półtrwania w osoczu wynosi od 40 do 50 godzin. Anastrozol u kobiet po menopauzie jest metabolizowany w znacznym stopniu i w ciągu 72 godzin po podaniu mniej niż 10 % dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Metabolizm anastrozolu następuje w wyniku N-dealkilacji, hydroksylacji i w procesie sprzęgania z kwasem glukoronowym. Metabolity leku są wydalane głównie z moczem. Triazol, główny metabolit w osoczu, nie jest inhibitorem aromatazy.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Klirens (CL/F) anastrozolu po podaniu doustnym miał wartość w przybliżeniu o 30 % mniejszą u ochotników ze stabilną marskością wątroby niż u grupy kontrolnej (badanie 1033IL/0014). Jednak u ochotników z marskością wątroby stężenia anastrozolu w osoczu były podobne do stężeń obserwowanych u zdrowych ochotników w innych badaniach. Stężenia anastrozolu w osoczu obserwowane podczas długoterminowych badań skuteczności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u pacjentów bez zaburzeń czynności wątroby.

Klirens (CL/F) anastrozolu po podaniu doustnym nie różnił się u ochotników z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min) w badaniu 1033IL/0018 z uwagi na fakt, że anastrozol jest eliminowany głównie przez metabolizm. Stężenia anastrozolu w osoczu obserwowane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w długotrwałych badaniach skuteczności były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek. Stosując anastrozol u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność.

Dzieci i młodzież

U chłopców z ginekomastią wieku dojrzewania (od 10 do 17 lat) anastrozol był szybko wchłaniany, podlegał szerokiej dystrybucji i był wolno wydany z okresem półtrwania wynoszącym około 2 dni. Klirens anastrozolu był mniejszy u dziewczynek (od 3 do 10 lat) niż u chłopców, a narażenie było większe. Anastrozol u dziewczynek podlegał szerokiej dystrybucji i był wolno wydany.

- leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego;
- leczeniu uzupełniającym wczesnego inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego;
- leczeniu uzupełniającym wczesnego inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego, po 2 do 3 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem.

Dawkowanie

Zalecana dawka anastrozolu u pacjentek dorosłych, w tym w podeszłym wieku, to jedna tabletka 1 mg raz na dobę.

U pacjentek po menopauzie z wczesnym inwazyjnym rakiem piersi, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego, zaleca się hormonalne leczenie uzupełniające przez 5 lat.

Dzieci i młodzież:

Ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nie zaleca się stosowania leku Anastrozol

Dawkowanie i sposób podawania

Przeciwwskazania

medac u dzieci i młodzieży.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagana zmiana dawki. Podając anastrozol pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagana zmiana dawki. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ostrożność.

Sposób podawania

Lek Anastrozol medac jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Anastrozol jest przeciwwskazany u:

- kobiet w ciąży lub karmiących piersią
- pacjentek ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Ogólne

Anastrozolu nie należy stosować u kobiet przed menopauzą. Menopauzę należy potwierdzić biochemicznie (badając stężenia następujących hormonów: luteinizującego [LH], stymulującego wydzielanie folikuliny [FSH] i/lub estradiolu) u każdej pacjentki, u której istnieje wątpliwość dotycząca stanu aktywności hormonalnej. Brak danych dotyczących stosowania anastrozolu z analogami LHRH.

Należy unikać jednoczesnego podawania tamoksyfenu lub leków zawierających estrogeny z anastrozolem, ponieważ może to zmniejszyć jego działanie farmakologiczne).

Wpływ na wysycenie mineralne kości

Anastrozol obniża stężenie krążącego estrogenu, co może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości, a w konsekwencji może zwiększać ryzyko złamań kości. U pacjentek z osteoporozą lub u pacjentek w grupie ryzyka osteoporozy należy wykonać badanie gęstości mineralnej kości początku leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Jeśli istnieją wskazania, należy rozpocząć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i dokonywać monitorowania ich skuteczność. Można rozważyć zastosowanie leków specjalistycznych, np. bisfosfonianów, które mogą zahamować dalszą utratę minerałów spowodowaną stosowaniem anastrozolu u pacjentek po menopauzie.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Anastrozol nie był badany u pacjentek z rakiem piersi, u których występują umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby. U pacjentek z niewydolnością wątroby może się zwiększyć ekspozycja na anastrozol; podając anastrozol pacjentkom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność. Leczenie powinno być oparte na ocenie korzyści i ryzyka u każdej indywidualnej pacjentki.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Anastrozol nie był badany u pacjentek z rakiem piersi, u których występują ciężkie zaburzenia czynności nerek. U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie zwiększa się ekspozycja na anastrozol (GRF < 30 ml/min); podając anastrozol pacjentkom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność.

Dzieci i młodzież

Anastrozol nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów. Anastrozol nie powinien być stosowany u chłopców z niedoborem hormonu wzrostu w połączeniu z terapią hormonem wzrostu.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W głównym badaniu klinicznym nie wykazano skuteczności i nie ustalono bezpieczeństwa jego stosowania. Anastrozol zmniejsza stężenie estradiolu, nie należy go zatem stosować u dziewcząt z niedoborem hormonu wzrostu w połączeniu z terapią hormonem wzrostu. Brak dostępnych długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży.

Nadwrażliwość na laktozę

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania anastrozolu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Produkt Anastrozol medac jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania anastrozolu u kobiet w okresie karmienia piersią. Anastrozol jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią.

Płodność

Wpływ stosowania anastrozolu na płodność ludzi nie był badany. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Anastrozol *in vitro* hamuje aktywność izoenzymów CYP 1A2, 2C8/9 i 3A4. Badania kliniczne z antypiryną i warfaryną wykazały, że anastrozol w dawce 1 mg nie hamował znacząco metabolizmu antypiryny i R- i S-warfaryny, co wskazuje, że jednoczesne podawanie anastrozolu z innymi produktami leczniczymi nie wydaje się powodować klinicznie istotnych interakcji lekowych z udziałem izoenzymów CYP.

Enzymy biorące udział w procesie metabolizmu anastrozolu nie zostały zidentyfikowane. Cymetydyna, która jest słabym nieswoistym inhibitorem izoenzymów CYP nie ma wpływu na stężenie anastrozolu w osoczu. Nie jest znany wpływ silnych inhibitorów CYP.

Analiza bazy danych badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania nie wykazała dowodów na klinicznie istotne interakcje u pacjentów leczonych anastrozolem, którzy stosują również inne powszechnie przepisywane produkty lecznicze. Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji z bisfosfonianami.

Należy unikać podawania tamoksyfenu lub leków zawierających estrogen równocześnie z anastrozolem, ponieważ może to obniżyć jego działanie farmakologiczne.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Anastrozol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak zgłaszano przypadki astenii i senności podczas stosowania anastrozolu i jeśli takie objawy utrzymują się, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

3.2.2. Letrozol

Tabela 25. Opis komparatora – Letrozol Apotex (letrozol) (ChPL Letrozol Apotex 2012).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Apotex Europe B.V., Darwinweg 20, 2333 CR Leiden, Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	18750
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 października 2011 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: listopad 2012 r.
Grupa farmakoterapeutyczna:	Leczenie endokrynologiczne. Antagonista hormonów i leki powiązane: inhibitor aromatazy.	
Kod ATC	L02BG04.	
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> • Letrozole Apotex, 2,5 mg, tabletki powlekane. 	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Rezultat działania farmakodynamicznego</p> <p>Zahamowanie stymulacji wzrostu guza przez estrogeny jest warunkiem terapii nowotworów w przypadku, gdy rozrost tkanki nowotworowej zależy od obecności estrogenów i jest stosowane leczenie endokrynologiczne. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają głównie w wyniku działania enzymu - aromatazy, który przekształca androgeny nadnerczowe - przede wszystkim androstendion i testosteron - w estron i estradiol. W związku z tym można zatrzymać biosyntezę estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej poprzez wybiórcze zahamowanie aktywności aromatazy.</p> <p>Letrozol jest niesteroidowy inhibitorem aromatazy. Hamuje on aktywność aromatazy, konkurując z nią o miejsce wiązania w grupie hemowej kompleksu aromataza-cytochrom P450. Powoduje to zahamowanie biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których występuje aromataza.</p> <p>Letrozol zastosowany w dawce pojedynczej 0,1 mg, 0,5 mg lub 2,5 mg zmniejsza stężenia estronu i estradiolu w surowicy zdrowych kobiet po menopauzie odpowiednio od 75% do 78% oraz o 78% w stosunku do wartości podstawowych. Maksymalne zmniejszenie stężeń występuje w czasie 48-78 godzin.</p> <p>U kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi letrozol podawany w dawkach dobowych od 0,1 mg do 5 mg zmniejszał u wszystkich pacjentek stężenie estradiolu, estronu i siarczanu estronu w osoczu od 75% do 95% w stosunku do wartości podstawowych. Po zastosowaniu</p>	

dawk 0,5 mg i większych stężenia estronu i siarczanu estronu były w wielu przypadkach poniżej granicy ich wykrywalności, co wskazuje na silniejsze zahamowanie biosyntezy estrogenów w wyniku podania tych dawek. Zahamowanie wytwarzania estrogenów utrzymywało się przez cały okres leczenia u wszystkich pacjentek.

Letrozol wykazuje dużą swoistość w hamowaniu aktywności aromatazy. Nie zaobserwowano zaburzenia wytwarzania hormonów steroidowych w nadnerczach. U pacjentek po menopauzie stosujących letrozol w dawce dobowej od 0,1 mg do 5 mg nie odnotowano klinicznie istotnych zmian stężenia kortyzolu, aldosteronu, 11-deoksykortyzolu, 17-hydroksyprogesteronu i ACTH w osoczu, ani w aktywności reninowej osocza. Test pobudzenia ACTH, przeprowadzony po 6 i 12 tygodniach stosowania letrozolu w dawkach dobowych 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg oraz 5 mg, nie wykazał jakiegokolwiek zmniejszenia wytwarzania aldosteronu ani kortyzolu. Nie jest więc konieczne stosowanie leczenia uzupełniającego glikokortykosteroidami i mineralokortykosteroidami.

U zdrowych kobiet po menopauzie, po jednorazowym podaniu dawki 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg letrozolu, nie odnotowano zmian stężeń androgenów (androstendionu i testosteronu) w osoczu. Podobnie, u pacjentek po menopauzie, leczonych letrozolem w dawce dobowej od 0,1 mg do 5 mg, nie wykazano zmian stężeń androstendionu w osoczu, co świadczy o tym, że zahamowanie syntezy estrogenów nie prowadzi do kumulacji prekursorów androgenów. Letrozol nie wpływa także na stężenia LH i FSH w osoczu pacjentek ani na czynność gruczołu tarczowego, ocenianą za pomocą oznaczenia wychwytu TSH, T₄ i T₃.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Letrozol szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego (średnia biodostępność całkowita wynosi 99,9%). Pokarm zmniejsza nieznacznie szybkość wchłaniania (mediana t_{max} : 1 godzina na czczo w porównaniu z 2 godzinami po posiłku; średnie C_{max}: 129 ± 20,3 nmol/l na czczo i 98,7 ± 18,6 nmol/l po posiłku), ale wielkość wchłaniania (AUC) nie zmienia się. Ponieważ uznano, że niewielki wpływ posiłku na szybkość wchłaniania nie jest istotny z klinicznego punktu widzenia, letrozol może być przyjmowany bez względu na czas posiłku.

Dystrybucja

Letrozol wiąże się z białkami osocza krwi w około 60%, głównie z albuminami (55%). Stężenie letrozolu w erytrocytach stanowi około 80% stężenia występującego w osoczu. Po podaniu 2,5 mg letrozolu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C około 82% radioaktywności w osoczu stanowił letrozol w postaci nie zmienionej, więc ekspozycja układowa na metabolity była niewielka. Letrozol szybko i w szerokim zakresie jest dystrybuowany do tkanek. Pozorna objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi około 1,87 ± 0,47 l/kg.

Metabolizm

Główną drogą eliminacji letrozolu (Cl_{metab} = 2,1 l/h) jest przemiana metaboliczna do farmakologicznie nieczynnego metabolitu – karbinolu. Proces ten zachodzi stosunkowo powoli w porównaniu z wątrobowym przepływem krwi (ok. 90 l/h). Wykazano, że izoenzymy 3A4 i 2A6 cytochromu P450 są zdolne do przekształcania letrozolu w ten metabolit.

Powstawanie innych, mniej ważnych, niezidentyfikowanych metabolitów oraz bezpośrednie wydalanie z moczem i kałem spełnia mniejszą rolę w całkowitej eliminacji letrozolu. W okresie 2 tygodni od podania zdrowym ochotniczkom po menopauzie 2,5 mg letrozolu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C, w moczu wykryto 88,2 ± 7,6% radioaktywności, a 3,8 ± 0,9% w kale. Co najmniej 75% radioaktywności obecnej w moczu zebrany w ciągu 216 godzin (84,7 ± 7,8% dawki) było w postaci pochodnej glukuronidowej karbinolu, około 9% stanowiły dwa nieznane metabolity, a 6% stanowił letrozol w postaci niezmienionej.

Okres półtrwania letrozolu w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 2 dni. Podawanie 2,5 mg letrozolu na dobę powoduje wystąpienie stanu równowagi w ciągu 2 do 6 tygodni. Stężenia w osoczu w stanie równowagi są około 7 razy większe niż stężenia oznaczone po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg, natomiast od 1,5 do 2 razy większe niż wartości w stanie równowagi przewidywane na podstawie stężeń mierzonych po podaniu pojedynczej dawki. Wskazuje to na nieznaczną nieliniowość farmakokinetyki letrozolu po podaniu dawki dobowej 2,5 mg. Ponieważ

Wskazania

stężenia letrozolu w stanie równowagi utrzymują się na stałym poziomie przez cały okres stosowania leku, można wnioskować, że kumulacja letrozolu nie występuje.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjentki w podeszłym wieku

Wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę letrozolu.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu u 19 ochotników o zróżnicowanym stopniu czynności nerek (klirens dobowy kreatyniny wynosił od 9 do 116 ml/min) nie obserwowano wpływu pojedynczej dawki 2,5 mg letrozolu na jego farmakokinetykę.

Zaburzenia czynności wątroby

W podobnym badaniu, przeprowadzonym u ochotników o zróżnicowanym stopniu czynności wątroby (B w skali Child-Pugh), średnie wartości AUC były o 37% większe niż u zdrowych ochotników, ale nadal pozostawały w zakresie takim, jak u osób bez zaburzeń czynności wątroby. W badaniu porównującym farmakokinetykę letrozolu po jednorazowym podaniu ośmiu mężczyznom z marskością wątroby i ciężkim zaburzeniem wątroby (C wg Child-Pugh) i zdrowym ochotnikom (n=8) stwierdzono, że wartości AUC i t_{1/2} zwiększyły się odpowiednio o 95% i 187%. Dlatego, też u tych pacjentów letrozol należy stosować zachowując ostrożność i po rozważeniu stosunku potencjalnego ryzyka do korzyści.

- Leczenie uzupełniające kobiet po menopauzie we wczesnym stadium inwazyjnego raka piersi z receptorami dla hormonów.
- Przedłużone leczenie uzupełniające u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym inwazyjnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat.
- Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie.
- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, występującej fizjologicznie lub wywołanej sztucznie, u których wystąpił nawrót lub progresja procesu nowotworowego, a które uprzednio były leczone lekami o działaniu antyestrogenowym.
- Leczenie neoadjuwantowe HER-2-ujemnego raka piersi z receptorami dla hormonów u kobiet po menopauzie, u których chemioterapia nie jest odpowiednim leczeniem, a natychmiastowa operacja nie jest wskazana.

Dawkowanie

Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku

Zalecana dawka produktu leczniczego Letrozole Apotex wynosi 2,5 mg raz na dobę. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentek w podeszłym wieku.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, leczenie produktem leczniczym Letrozole Apotex należy prowadzić do czasu pojawienia się dowodów świadczących o progresji nowotworu.

W terapii uzupełniającej i przedłużonym leczeniu uzupełniającym leczenie produktem leczniczym Letrozole Apotex należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu choroby nowotworowej, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpi jako pierwsze. W terapii uzupełniającej można także rozważyć schemat leczenia sekwencyjnego (letrozol przez 2 lata, a następnie tamoksyfen przez 3 lata).

W terapii neoadjuwantowej leczenie produktem leczniczym Letrozole Apotex może być kontynuowane przez 4 do 8 miesięcy w celu uzyskania optymalnego zmniejszenia nowotworu. Jeśli nie ma wystarczającej odpowiedzi, należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Letrozole Apotex oraz wyznaczyć termin operacji i (lub) omówić z pacjentką dalsze możliwości leczenia.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Letrozole Apotex nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczno-

Dawkowanie i sposób podawania

Przeciwwskazania

ści produktu leczniczego Letrozole Apotex u dzieci i młodzieży w wieku do 17 lat. Dostępne są ograniczone dane i nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania produktu leczniczego Letrozole Apotex u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 10 ml/min. Brak wystarczających danych dotyczących pacjentek z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 10 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Letrozole Apotex u pacjentek z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A lub B wg Child-Pugh). Brak wystarczających danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentki z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg Child-Pugh) wymagają ścisłej kontroli.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Letrozole Apotex należy przyjmować doustnie, z posiłkiem lub bez posiłku.

- Stan przed menopauzą
- Ciąża
- Karmienie piersią
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Menopauza

U pacjentek, u których nie wiadomo, czy znajdują się w okresie pomenopauzalnym, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Letrozole Apotex należy zbadać stężenie hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) i (lub) estradiolu. Produkt leczniczy Letrozole Apotex mogą otrzymywać wyłącznie kobiety po menopauzie.

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Letrozole Apotex nie było badane u wystarczającej liczby pacjentek z klirensem kreatyniny poniżej 10 ml/min. Przed podaniem produktu leczniczego Letrozole Apotex należy dokładnie rozważyć stosunek potencjalnego ryzyka do korzyści jego zastosowania u każdej pacjentki.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh), AUC i okres półtrwania w fazie końcowej były około dwa razy większe w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. Takie pacjentki powinny więc pozostawać pod ścisłym nadzorem.

Wpływ na kości

Produkt leczniczy Letrozole Apotex jest lekiem silnie zmniejszającym stężenie estrogenu. Kobiety, u których stwierdzono w wywiadzie osteoporozę i (lub) złamania lub, które są w grupie zwiększonego ryzyka osteoporozy powinny mieć ocenioną gęstość kości przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego lub przedłużonego leczenia uzupełniającego oraz powinny być monitorowane ze względu na rozwój osteoporozy podczas leczenia letrozolem i po nim. Jeśli jest to właściwe, należy wprowadzić leczenie lub profilaktykę osteoporozy i starannie je monitorować. W terapii uzupełniającej można również rozważyć schemat leczenia sekwencyjnego (2 lata leczenia letrozolem, a następnie 3 lata leczenia tamoksyfenem), w zależności od profilu bezpieczeństwa u danej pacjentki.

Inne ostrzeżenia

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Letrozole Apotex z tamoksyfenem, innymi lekami antyestrogenowymi lub lekami zawierającymi estrogen, ponieważ substancje te mogą osłabiać działanie farmakologiczne letrozolu.

Ponieważ tabletki zawierają laktozę, produkt leczniczy Letrozole Apotex nie jest zalecany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, ciężkim niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Kobiety w wieku okołomenopauzalnym lub rozrodczym

Letrozol powinien być stosowany wyłącznie u kobiet, u których wyraźnie potwierdzono, że są one po menopauzie. Z uwagi na doniesienia o wznowieniu czynności jajników u pacjentek podczas leczenia letrozolem, mimo wyraźnie stwierdzonego wieku pomenopauzalnego w chwili rozpoczynania terapii, lekarz powinien omówić z pacjentką odpowiednie metody antykoncepcji, gdy jest to konieczne.

Ciąża

Na podstawie danych dotyczących stosowania u ludzi, u których występowały pojedyncze przypadki wad wrodzonych (sklejenie warg sromowych, obojnacze narządy płciowe) letrozol może powodować wady wrodzone, gdy jest stosowany w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Letrozol jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy letrozol i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) niemowląt. Letrozol jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią.

Płodność

Farmakologiczne działanie letrozolu polega na zmniejszaniu wytwarzania estrogenów poprzez hamowanie aktywności aromatazy. U kobiet przed menopauzą zahamowanie syntezy estrogenów skutkuje zwrotnym zwiększeniem stężenia gonadotropin (LH, FSH). Z kolei zwiększone stężenie FSH stymuluje wzrost pęcherzyka jajnika i może wywołać owulację.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Letrozol jest częściowo metabolizowany z udziałem CYP2A6 i CYP3A4. Cymetydyna, słaby, niespecyficzny inhibitor enzymów CYP450 nie miała wpływu na stężenia letrozolu w osoczu. Wpływ silnych inhibitorów CYP450 nie jest znany.

Dotychczas nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu leczniczego zawierającego letrozol w skojarzeniu z estrogenami lub innymi lekami przeciwnowotworowymi, z wyjątkiem tamoksyfenu. Tamoksyfen, inne leki antyestrogenowe lub leki zawierające estrogeny mogą osłabiać działanie farmakologiczne letrozolu. Wykazano ponadto, że jednoczesne stosowanie tamoksyfenu i letrozolu powoduje znaczne zmniejszenie stężenia letrozolu w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania letrozolu z tamoksyfenem, innymi lekami antyestrogenowymi lub estrogenami.

W badaniach *in vitro* wykazano, że letrozol hamuje aktywność izoenzymów 2A6 i umiarkowanie, 2C19 cytochromu P450, ale znaczenie kliniczne tego wpływu jest nieznane. Należy dlatego zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania leków, które są metabolizowane głównie przez ww. izoenzymy i które mają wąski indeks terapeutyczny (np. fenytoina, klopidogrel).

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Letrozol wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego letrozol obserwowano uczucie zmęczenia i zawroty głowy, a niezbyt często zgłaszano senność, dlatego zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

3.2.3. Eksemestan

Tabela 26. Opis komparatora – Etadron (eksemestan) (ChPL Etadron 2013).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	17330
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 lipca 2012 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 11 grudnia 2013 r.
Grupa farmakoterapeutyczna:	Steroidowy inhibitor aromatazy, lek przeciwnowotworowy.	
Kod ATC	L02BG06.	
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> Etadron, 25 mg, tabletki powlekane. 	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Eksemestan jest nieodwracalnym steroidowym inhibitorem aromatazy, zbliżonym strukturalnie do naturalnie występującego androstendionu. U kobiet po menopauzie estrogeny są wytwarzane głównie w tkankach obwodowych z androgenów w wyniku ich konwersji z udziałem enzymu aromatazy. Zmniejszenie stężenia estrogenów przez hamowanie aromatazy, stanowi skuteczny i wybiórczy sposób leczenia hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie. U kobiet po menopauzie eksemestan podany doustnie już od dawki 5 mg istotnie zmniejsza stężenie estrogenów w surowicy, powodując maksymalną supresję (>90%) po podaniu w dawce 10-25 mg. W organizmie kobiet po menopauzie z rakiem piersi, leczonych dawką 25 mg na dobę całkowita aromatyzacja uległa zmniejszeniu o 98%.</p> <p>Eksemestan nie wykazuje żadnej aktywności estrogennej lub progestagenowej. Po podaniu głównie dużych dawek leku obserwowano niewielką aktywność androgeną, związaną prawdopodobnie z działaniem 17-hydro-pochodnej eksemestanu. W badaniach klinicznych, w których podawano eksemestan wielokrotnie w ciągu doby, nie wykazywał on wykrywalnego wpływu na nadnercową syntezę kortyzolu lub aldosteronu, mierzoną przed i po teście prowokacji ACTH. Świadczy to o wybiórczym działaniu w odniesieniu do innych enzymów uczestniczących w procesie steroidogenezy.</p> <p>W związku z powyższym nie jest konieczna substytucja glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów. Nawet po małych dawkach eksemestanu obserwowano niezależne od dawki, niewielkie zwiększenie stężeń LH i FSH w surowicy. Dla leków tej grupy farmakologicznej jest to jednak</p>	

Wskazania

spodziewane działanie, wynikające prawdopodobnie z pętli sprzężenia zwrotnego na poziomie przysadki, kiedy to zmniejszenie stężenia estrogenów stymuluje wydzielanie gonadotropin, również u kobiet po menopauzie.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym eksemestan jest szybko wchłaniany. Z przewodu pokarmowego wchłania się znaczna część podanej dawki. Całkowita dostępność biologiczna u ludzi jest nieznana, chociaż najprawdopodobniej ogranicza ją silny efekt pierwszego przejścia. U szczurów i psów w jego rezultacie bezwzględna biodostępność biologiczna eksemestanu wynosi jedynie 5%. Produkt podany w pojedynczej dawce 25 mg osiąga po 2 godzinach maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 18 ng/ml. Podanie leku wraz z pokarmem zwiększa dostępność biologiczną o 40%.

Dystrybucja:

Objętość dystrybucji eksemestanu, bez korekty uwzględniającej dostępność biologiczną po podaniu doustnym, wynosi około 20 000 l. Kinetyka ma przebieg liniowy, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 24 godziny. Lek wiąże się z białkami osocza w 90% niezależnie od stężenia. Eksemestan i jego metabolity nie wiążą się z czerwonymi krwinkami. Eksemestan nie kumuluje się w niekontrolowany sposób w organizmie po podaniu wielokrotnym.

Metabolizm i wydalanie:

Eksemestan jest metabolizowany przez utlenienie grupy metylenowej w pozycji 6 w wyniku działania izoenzymu CYP 3A4 i (lub) redukcję grupy ketonowej w pozycji 17 przez aldoketoreduktazę, po czym następuje proces sprzęgania. Klirens eksemestanu bez korekty uwzględniającej dostępność biologiczną po podaniu doustnym wynosi około 500 l/h. Metabolity eksemestanu są nieaktywne lub słabiej hamują działanie aromatazy niż związek macierzysty. 1% podanej dawki leku jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. W ciągu tygodnia po podaniu, równe ilości eksemestanu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C (40%) zostały usunięte z organizmu z moczem i kałem.

Szczególne populacje

Wiek:

Nie zaobserwowano istotnej zależności między ekspozycją ogólnoustrojową na eksemestan a wiekiem pacjentek.

Niewydolność nerek:

U pacjentek z ciężką niewydolnością nerek (CLcr Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa eksemestanu nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u tych pacjentek. <30 ml/min) ogólnoustrojowa ekspozycja na eksemestan była 2 razy większa niż u zdrowych ochotników.

Niewydolność wątroby:

U pacjentek z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby ogólnoustrojowa ekspozycja na eksemestan jest 2-3 razy większa niż u zdrowych ochotniczek. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa eksemestanu nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u tych pacjentek.

- Eksemestan jest wskazany w leczeniu uzupełniającym u kobiet po menopauzie z inwazyjnym wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów estrogenowych po 2-3 latach początkowego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem.
- Eksemestan jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet w okresie naturalnego lub wywołanego leczeniem stanu po menopauzie, u których choroba uległa postępowi po zastosowaniu terapii przeciwestrogenowej. Nie wykazano skuteczności eksemestanu u pacjentek, u których nie wykryto receptorów estrogenowych w komórkach guza.

Pacjentki dorosłe oraz w podeszłym wieku

Zalecana dawka eksemestanu to jedna tabletki 25 mg raz na dobę przyjmowana po posiłku.

Dawkowanie i sposób podawania

Przeciwwskazania

U pacjentek z wczesnym rakiem piersi leczenie eksemestanem należy prowadzić tak, by łączny czas hormonalnego leczenia skojarzonego (tamoksyfen a następnie eksemestan) wynosił 5 lat, bądź też zakończyć je wcześniej, jeżeli dojdzie do nawrotu guza.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi leczenie eksemestanem należy kontynuować do czasu stwierdzenia wyraźnej progresji guza. Nie są wymagane zmiany dawkowania u pacjentek z niewydolnością wątroby lub nerek.

Dzieci i młodzieź

Produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Eksemestan nie należy podawać kobietom przed menopauzą. Dlatego gdy jest to konieczne z klinicznego punktu widzenia, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć LH, FSH oraz estradiol, aby upewnić się, że pacjentka jest w okresie po menopauzie.

Eksemestan należy stosować ostrożnie u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Eksemestan zawiera substancję niedozwoloną dla sportowców, która powoduje pozytywny wynik podczas kontroli antydopingowej.

Eksemestan jest silnym związkiem obniżającym stężenie estrogenów, dlatego też w czasie stosowania zaobserwowano u pacjentek zmniejszenia gęstości mineralnej kości oraz zwiększenie częstości złamań. Podczas rozpoczynania uzupełniającego leczenia eksemestanem, u pacjentek z osteoporozą lub z grupy ryzyka rozwoju osteoporozy należy oznaczyć gęstość mineralną kości na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych oraz praktyki. U pacjentek z zaawansowaną chorobą należy indywidualnie oznaczać gęstość mineralną kości (ang. BMD). Chociaż nie są dostępne pełne dane, które potwierdzałyby wpływ leczenia eksemestanem na utratę gęstości mineralnej kości, należy pacjentki leczone eksemestanem uważnie monitorować i wdrożyć leczenie lub profilaktykę osteoporozy u pacjentek z grupy ryzyka.

Przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem aromatazy należy rozważyć rutynowe oznaczenie stężenia 25- hydroksywitaminy D ze względu na dużą częstość występowania ciężkiego jej niedoboru u kobiet z wczesnym rakiem piersi (EBC). Kobiety z niedoborem witaminy D powinny otrzymywać leczenie uzupełniające niedobór tej witaminy.

Ciąża

Nie są dostępne dane kliniczne na temat stosowania eksemestanu podczas ciąży. Badania na zwierzętach ujawniły toksyczny wpływ na zdolność do rozrodu. Dlatego też stosowanie eksemestanu jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży.

Laktacja

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

Kobiety w okresie okołomenopauzalnym lub mogące zajść w ciążę

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

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z badań *in vitro* wynika, że produkt leczniczy jest metabolizowany przez cytochrom P 450 (CYP) 3A4 oraz aldoketoreduktazy i nie hamuje działania żadnego z głównych izoenzymów CYP. W klinicznym badaniu farmakokinetyki produktu leczniczego, wybiórcze hamowanie CYP 3A4 przez ketokonazol nie wywarło istotnego wpływu na farmakokinetykę eksemestanu.

W badaniach interakcji z ryfampicyną, silnym induktorem izoenzymu CYP450, jej zastosowanie w dawce 600 mg na dobę razem z pojedynczą

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.

Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

dawką 25 mg eksemestanu doprowadziło do zmniejszenia wartości AUC tego ostatniego o 54%, a C_{max} o 41 %. Chociaż nie oceniono znaczenia klinicznego powyższej interakcji, równoczesne podawanie takich leków jak ryfampicyną, leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina i karbamazepina), leków ziołowych zawierających dziurawiec (*Hypericum perforatum*) ostwierdzonym działaniu indukującym izoenzym CYP3A4, może powodować zmniejszenie skuteczności eksemestanu.

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

Eksemestan nie należy stosować jednocześnie z lekami zawierającymi estrogeny, ponieważ mogą osłabić jego działanie farmakologiczne.

Istnieją doniesienia o wystąpieniu senności, astenii, oraz zawrotów głowy po zastosowaniu produktu leczniczego. Należy poinformować pacjentki, że wystąpienie tego typu objawów może zmniejszyć sprawność fizyczną i (lub) umysłową niezbędną do obsługiwanie maszyn lub prowadzenia samochodu.

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

3.2.4. Fulwestrant

Tabela 27. Opis komparatora – Faslodex (fulwestrant) (ChPL Faslodex 2016).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	AstraZeneca UK Limited, Charter Way, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/03/269/001, EU/1/03/269/002
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 marca 2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 marca 2009 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 11 grudnia 2013 r.
Grupa farmakoterapeutyczna:		Leki stosowane w terapii hormonalnej, antyestrogeny.
Kod ATC		L02BA 03.
Dostępne preparaty		<ul style="list-style-type: none"> Faslodex 250 mg, roztwór do wstrzykiwań.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<p>Mechanizm działania i aktywność farmakodynamiczna</p> <p>Fulwestrant jest kompetycyjnym antagonistą receptora estrogenowego, wykazując porównywalne z estradiolem powinowactwo. Fulwestrant blokuje troficzne działanie estrogenów nie wykazując nawet częściowego (estrogenopodobnego) działania agonistycznego. Mechanizm działania polega na zmniejszeniu ilości (down-regulation) białka receptorowego receptora estrogenowego. W badaniach klinicznych, u kobiet po menopauzie, z pierwotnym rakiem piersi, stwierdzono, że fulwestrant w porównaniu z placebo znacząco zmniejszyła ilość (down-regulation) białka receptora estrogenowego w guzach zawierających receptory estrogenowe (ER). Stwierdzono także, że w znaczącym stopniu zmniejszyła się ekspresja receptora progesteronowego, co potwierdza brak wewnętrznej aktywności estrogenowej. W przypadku leczenia neoadjuwantowego guzów piersi u kobiet wykazano także, że fulwestrant w dawce 500 mg w większym stopniu ogranicza ekspresję receptora estrogenowego i markera proliferacji Ki67 niż fulwestrant w dawce 250 mg.</p>
		<p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Po podaniu produktu Faslodex, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych o długotrwałym działaniu, fulwestrant jest powoli wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po mniej więcej 5 dniach. Podawanie produktu Faslodex w dawce 500 mg powoduje osiągnięcie stałych lub w przybliżeniu stałych wartości ekspozycji przez pierwszy miesiąc stosowania (średnie wartości odpowiednio: AUC 475 [33,4%] ng.dni/ml, C_{max}</p>

25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml). W stanie stacjonarnym wartości stężeń fulwestrantu w osoczu mieszczą się w stosunkowo wąskim zakresie, dla którego stężenie maksymalne jest do 3 razy większe niż różnica stężeń w stanie stacjonarnym.

Po podaniu domięśniowym w zakresie dawek od 50 do 500 mg, ekspozycja jest w przybliżeniu proporcjonalnie zależna od dawki.

Dystrybucja

Fulwestrant rozległe i szybko jest rozmieszczany w tkankach. Duża pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) (wynosi około 3 do 5 l/kg), sugeruje, że lek znajduje się głównie w przestrzeni pozanaczyniowej. Fulwestrant wiąże się z białkami osocza w 99%. Fulwestrant wiąże się przede wszystkim z frakcjami lipoprotein o bardzo małej (VLDL), małej (LDL) i dużej gęstości (HDL). Nie badano interakcji dotyczących kompetycyjnego mechanizmu wiązania z białkami. Nie określono wiązania z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBP).

Metabolizm

Metabolizm fulwestrantu nie został w pełni poznany i zachodzi na drodze wielu przemian biologicznych, w sposób podobny jak w przypadku endogennych steroidów. Wykryte metabolity (włączając 17-keton, sulfoniany, 3-siarczan, 3- i 17-glukuroniany) mają mniejszą niż fulwestrant lub porównywalną z nim aktywność antyestrogenową. W badaniach z wykorzystaniem ludzkich komórek wątroby i rekombinowanych ludzkich enzymów wątrobowych stwierdzono, że CYP 3A4 jest jedynym izoenzymem cytochromu P-450 biorącym udział w procesie oksydacji fulwestrantu, natomiast w warunkach in vivo główną rolę wydają się pełnić enzymy nienależące do grupy cytochromu P-450. Na podstawie badań in vitro można sądzić, że fulwestrant nie wpływa hamująco na izoenzymy układu cytochromu CYP450.

Eliminacja

Fulwestrant jest wydalany głównie w postaci zmetabolizowanej. Fulwestrant jest wydalany przede wszystkim z kałem, mniej niż 1% jest wydalany w moczu. Fulwestrant ma duży klirens, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, co może świadczyć o dużym udziale wątroby w wydalaniu leku. Końcowy okres półtrwania ($t_{0,5}$) po podaniu domięśniowym zależy przede wszystkim od szybkości wchłaniania i wynosi około 50 dni.

Specjalne grupy pacjentów

Z przeprowadzonych badań III fazy wynika, że nie ma różnic w farmakokinetyce leku stosowanego u pacjentek z różnych grup wiekowych (pacjentki w wieku 33 do 89 lat), o różnej masie ciała (40-127 kg) lub u pacjentek różnych ras.

Zaburzenia czynności nerek

Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wpływają na farmakokinetykę fulwestrantu.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę fulwestrantu oceniono w badaniu klinicznym u pacjentek z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (grupa A i B według skali Child-Pugh) po podaniu pojedynczej dawki produktu. W badaniu stosowano dużą dawkę produktu o krótkim działaniu podawaną domięśniowo. W grupie pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby obserwowano mniej więcej 2,5-krotne zwiększenie AUC w porównaniu do wartości uzyskanych w grupie zdrowych uczestników badania. Oczekuje się, że takie zwiększenie ekspozycji u pacjentek otrzymujących produkt Faslodex będzie dobrze tolerowane. Nie badano pacjentek z ciężkimi zaburzeniami wątroby (grupa C według skali Child-Pugh).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę fulwestrantu oceniono w badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród 30. dziewcząt w wieku od 1 do 8 lat z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym związanym z zespołem Mc Cune Albrighta otrzymywały fulwestrant domięśniowo w dawce 4 mg/kg masy ciała co miesiąc. Geometryczna mediana (SD) wartości stężeń fulwestrantu w osoczu w stanie stacjonarnym ($C_{min, ss}$) i powierzchnia pola pod krzywą AUC wyniosły odpowiednio: 4,2 (0,9) ng/ml i 3680 (1020) ng*hr/ml. Pomimo, iż zebrane dane są ograniczone, wartości stężeń fulwestrantu w stanie stacjonarnym w osoczu u dzieci wydają się odpowiadać wartościom stwierdzanym u pacjentów dorosłych.

Wskazania

- Produkt Faslodex jest wskazany do leczenia raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie, w przypadku, gdy nastąpił nawrót choroby podczas lub po zakończeniu leczenia uzupełniającego lekiem z grupy antyestrogenów lub, gdy nastąpiła progresja choroby podczas leczenia lekiem z grupy antyestrogenów.

Dawkowanie

Dorośle pacjentki (także starsze pacjentki)

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

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania produktu Faslodex u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat nie zostały ustalone. Niemożliwe jest ustalenie dawkowania.

Sposób podawania

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

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

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ciąża i okres karmienia piersią
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi często występują zaburzenia zatorowo-zakrzepowe. Zaburzenia te obserwowano także u pacjentek w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Faslodex. Należy wziąć to pod uwagę stosując produkt Faslodex u pacjentek z grupy ryzyka.

W związku ze wstrzyknięciem produktu Faslodex zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia takie jak rwa kulszowa, nerwoból, ból neuropatyczny i

Dawkowanie i sposób podawania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

neuropatia obwodowa. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Faslodex w górnoboczną okolicę poślądka ze względu na bliskość nerwu kulszowego.

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

Interakcje z testami przeciwciał estradiolu Ze względu na podobieństwo struktury fulwestrantu i estradiolu, fulwestrant może oddziaływać z testami wykrywającymi poziom estradiolu opatymi na przeciwciałach oraz może powodować fałszywie wysoki poziom estradiolu.

Dzieci i młodzież

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Produkt Faslodex jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży. W badaniach na szczurach i królikach wykazano, że fulwestrant po podaniu pojedynczej dawki domięśniowej przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym zwiększoną liczbę nieprawidłowości i zgonów płodów. Jeśli podczas stosowania produktu Faslodex zostanie stwierdzona ciąża, pacjentkę należy niezwłocznie poinformować o potencjalnym ryzyku uszkodzenia płodu i utraty ciąży.

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie badano wpływu stosowania produktu Faslodex na płodność u ludzi.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Faslodex nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak w trakcie stosowania produktu Faslodex bardzo często występuje astenia. Pacjenci, u których występuje to działanie niepożądane, powinni zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.

Przechowywać i transportować w lodówce (2°C - 8°C).

Należy ograniczyć przechowywanie produktu w temperaturze innej niż 2°C - 8°C. Należy unikać przechowywania w temperaturze wyższej niż 30°C i nie przekraczać okresu 28 dni ze średnią temperaturą przechowywania poniżej 25°C (ale powyżej zakresu 2°C - 8°C). Jeśli zakres temperatur zostanie przekroczony, należy natychmiast zastosować zalecane warunki przechowywania (przechowywać i transportować w lodówce 2°C - 8°C).

Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Przekroczenie właściwej temperatury przechowywania może mieć skumulowany wpływ na jakość produktu a 28 dniowy okres nie może być przekroczony w ciągu 4 lat ważności produktu Faslodex (patrz punkt 6.3). Ekspozycja na temperaturę poniżej 2°C nie powoduje uszkodzenia produktu, jeśli nie jest on przechowywany w temperaturze poniżej -20°C.

W celu ochrony przed światłem należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Instrukcja podawania

Należy podawać wstrzyknięcie zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi wykonywania wstrzyknięć domięśniowych o dużej objętości.

UWAGA: Należy zachować ostrożność, jeśli Faslodex jest podawany w górnoboczną okolicępośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego (patrz punkt 4.4).

Uwaga – nie należy umieszczać w autoklawie igły z systemem osłaniającym (BD SafetyGlide™ Shielding Hypodermic Needle) przed jej zastosowaniem. Podczas stosowania leku i usuwania pozostałości należy unikać kontaktu rąk z igłą.

Dotyczy obu strzykawk:

- Należy wyjąć szklaną ampułkę z pojemnika i sprawdzić, czy nie jest uszkodzona.
- Otworzyć opakowanie zewnętrzne igły z systemem osłaniającym (SafetyGlide™).
- Przed podaniem roztworów parenteralnych należy dokonać ich wizualnej oceny w celu wykrycia obecności cząstek stałych i zmiany barwy.
- Trzymać strzykawkę pionowo w części prążkowanej (C). Drugą ręką chwycić nasadkę (A) i ostrożnie przechylać do przodu i do tyłu, aż nasadka rozłączy się i możliwe będzie jej ściągnięcie, nie przekręcać.
- Usunąć nasadkę (A) w pozycji pionowej ku górze. W celu zachowania sterylności nie dotykać końcówki strzykawki (B).
- Dołączyć igłę z systemem osłaniającym do końcówki Luer-Lok i dokręcić w celu trwałego umocowania.
- Sprawdzić czy igła jest połączona z końcówką Luer przed przejściem do pozycji pionowej.
- Przy dokręcaniu igły należy postępować tak, aby nie uszkodzić jej ostrego końca.
- Igłę z nasadką należy zbliżyć do miejsca podania.
- Zdjąć nasadkę z igły.
- Usunąć nadmiar powietrza ze strzykawki.
- Lek należy podawać domięśniowo, powoli (1-2 minuty/wstrzyknięcie), w mięsień pośladkowy (miejsce na pośladku). Dla wygody osoby podającej, ścięcie igły znajduje się na tej samej powierzchni igły co dźwignia systemu osłaniającego igłę.
- Natychmiast po podaniu leku należy uruchomić system osłaniający igłę przez popchnięcie do przodu jego dźwigni.
- Uwaga: Postępuj tak, aby zapewnić bezpieczeństwo sobie i innym. Nasłuchuj kliknięcia i wizualnie potwierdź, czy końcówka igły jest całkowicie ukryta.

Usuwanie pozostałości

Jedna ampułkostrzykawka służy do podawania **tylko** jednemu pacjentowi. Po podaniu, jakiegokolwiek pozostałości leku oraz igłę należy wyrzucić, postępując zgodnie z właściwymi przepisami i zasadami postępowania przyjętymi dla danego miejsca pracy.

3.3. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

3.4. Spis tabel



Tabela 1. Klasyfikacja pTNM raka piersi (PUO 2014).....	7
Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (Krzemieniecki 2015).....	8
Tabela 3. Podtypy immunohistochemiczne raka piersi^.....	10
Tabela 4. Czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi (Szewczyk 2011).....	11
Tabela 5. Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC w raku piersi (Wolff 2014).....	13
Tabela 6. Ocena amplifikacji genu HER2 wg wytycznych ASCO/CAP (Wolff 2014).....	14
Tabela 7. Przegląd wskaźników przeżywalności nieleczonych chorych na raka piersi (Bloom 1964) ...	16
	21
Tabela 9. Koszty hospitalizacji rozliczne w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu złośliwych chorób piersi (kod J.08) w latach 2013-2015 (NFZ 2017).....	23
Tabela 10. Koszty hospitalizacji rozliczne w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu zabiegów chirurgicznych związanych z rakiem piersi (kod J.01-J.04) w 2015 roku (NFZ 2017).....	24
Tabela 11. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej z powodu z tytułu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C.50) osób ubezpieczonych w ZUS (ZUS 2017).....	25
Tabela 12. Orzeczenia ustalające uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego wydane przez lekarzy orzeczników z tytułu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C.50) osób ubezpieczonych w ZUS (ZUS 2017).....	25
Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne wydane przez lekarzy orzeczników ZUS dla celów rentowych z tytułu nowotworu złośliwego sutka (ICD-10 C.50) osób ubezpieczonych w ZUS (ZUS 2017).....	26
Tabela 14. Roczne koszty ponoszone przez pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi (opracowanie własne na podstawie danych zawartych w Bogusławski 2014).....	28
Tabela 15. Schematy chemioterapii wykorzystane w leczeniu indukcyjnym i uzupełniającym raka piersi (PUO 2014).....	32
Tabela 16. Leki hormonalne oraz ich dawki stosowane w leczeniu raka piersi (PUO 2014).....	38
Tabela 17. Schematy chemioterapii stosowane w uogólnionym raku piersi (PUO 2014).....	39
Tabela 18. Opis ocenianej interwencji – Ibrance (palbocyklib).....	58
	67
Tabela 20. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla palbocyklibu.....	71
Tabela 21. Schemat PICOS dla przeglądu badań klinicznych.....	80
Tabela 22. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: leki stosowane w hormonoterapii w leczeniu raka piersi, dostępne w aptece (MZ 26/04/2017).....	93

Tabela 23. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: leki stosowane w ramach chemioterapii (MZ 26/04/2017).	96
Tabela 24. Opis komparatora – Anastrozol medac (anastrozol) (ChPL Anastrozol medac 2014).	97
Tabela 25. Opis komparatora – Letrozol Apotex (letrozol) (ChPL Letrozol Apotex 2012).	101
Tabela 26. Opis komparatora – Etadron (eksemestan) (ChPL Etadron 2013).	107
Tabela 27. Opis komparatora – Faslodex (fulwestrant) (ChPL Faslodex 2016).	111

3.5. Spis wykresów

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów (w latach 1999-2013) z powodu raka piersi wśród kobiet w Polsce (KRN 2017).	20
Wykres 2. Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (na podstawie PUO 2014).	36
Wykres 3. Leczenie zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi (na podstawie PUO 2014).	37
Wykres 4. Schemat hormonoterapii chorych z zaawansowaną miejscowo lub przerzutową chorobą (PUO 2014).	43
Wykres 5. Schemat leczenia zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi (PUO 2014).	44
Wykres 6. Schemat leczenia hormonalnego po terapii adjuwantowej tamoksyfenem lub inhibitorami aromatazy (AGO 2016).	46
Wykres 7. Schemat leczenia hormonalnego u kobiet po menopauzie z przerzutowym, hormonozależnym rakiem piersi (ASCO 2016).	48
Wykres 8. Schemat leczenia hormonalnego u kobiet przed menopauzą z przerzutowym, hormonozależnym rakiem piersi (ASCO 2016).	49