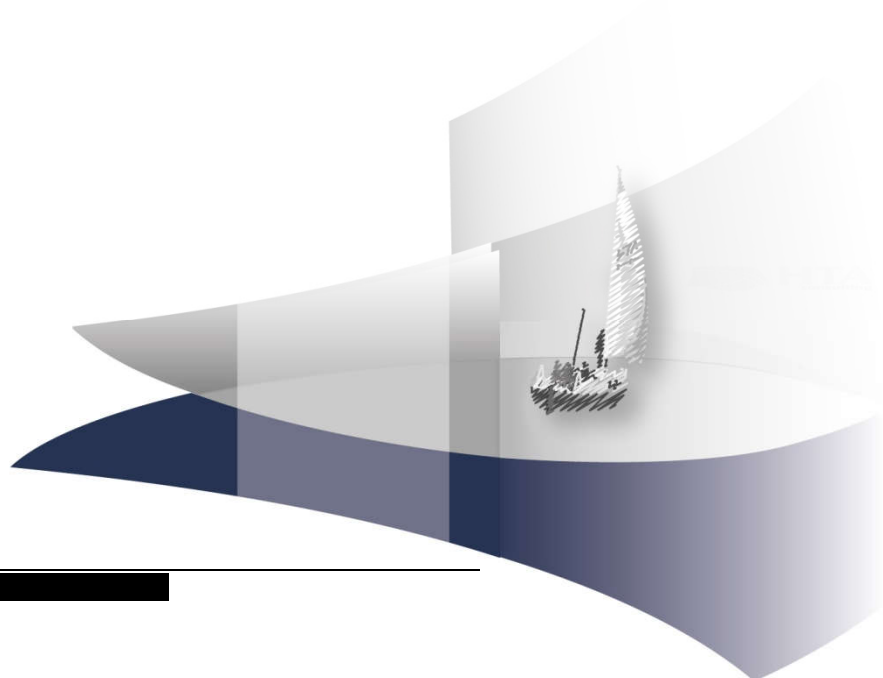


## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

**RYBOCYKLIB (KISQALI®) W TERAPII I LINII U PACJENTEK  
PO MENOPAUZIE, Z HER2-UJEMNYM, MIEJSCOWO  
ZAAWANSOWANYM LUB PRZERZUTOWYM,  
HORMONOWRAŻLIWYM RAKIEM PIERSI**

Wersja 1.0



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

## SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>1. CEL ANALIZY .....</b>	<b>8</b>
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>9</b>
2.1. Definicja i podział .....	9
2.2. Epidemiologia.....	10
2.3. Etiologia i patogenez.....	15
2.3.1. Czynniki ryzyka .....	15
2.3.2. Indywidualne oszacowanie ryzyka zachorowania .....	17
2.4. Przebieg choroby i rokowanie .....	17
2.5. Rozpoznanie .....	19
2.5.1. Diagnostyka podstawowa .....	19
2.5.2. Diagnostyka molekularna.....	20
2.5.3. Stan sprawności chorych .....	21
2.5.4. Ocena stopnia zaawansowania choroby.....	22
2.6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii.....	23
2.6.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe .....	23
2.6.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta .....	26
2.6.3. Metody leczenia .....	30
<b>3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ .....</b>	<b>32</b>
<b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZYCH .....</b>	<b>37</b>
4.1. Status rejestracyjny w Unii Europejskiej i w Polsce .....	37
4.2. Status refundacyjny w Polsce .....	39
4.3. Rekomendacje agencji HTA.....	42
<b>5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....</b>	<b>46</b>
<b>6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....</b>	<b>48</b>
6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej.....	48
6.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej .....	48
Wnioski 50	
<b>7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW.....</b>	<b>51</b>
7.1. Rybocyklib .....	51
7.2. Letrozol.....	53
7.3. Anastrozol .....	56

7.4. Eksemestan .....	59
7.5. Tamoksyfen.....	61
<b>8. ANALIZA KOSZTÓW .....</b>	<b>64</b>
8.1. Dawkowanie .....	64
8.2. Ceny leków.....	64
8.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych .....	65
<b>9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO WRAZ Z UZASADNIENIEM.....</b>	<b>66</b>
9.1. Populacja docelowa .....	66
9.2. Interwencja.....	66
9.3. Komparatory.....	66
9.4. Punkty końcowe .....	68
9.5. Metodyka badań.....	68
<b>10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ .....</b>	<b>69</b>
10.1. Analiza kliniczna.....	69
10.2. Analiza ekonomiczna .....	69
10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	70
<b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>71</b>
<b>12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>77</b>
<b>ANEKS A. REKOMENDACJE AGENCJI HTA.....</b>	<b>79</b>
<b>ANEKS B. KWESTIONARIUSZE SŁUŻĄCE DO OCENY JAKOŚCI ŻYCIA .....</b>	<b>82</b>
B.1. Opis i interpretacja kwestionariuszy.....	82
B.2. Kwestionariusz EORTC-QLQ-30 [54] .....	82
B.3. Kwestionariusz EORTC-QLQ-BR23 [151] .....	83
B.4. Kwestionariusz EQ5D [152] .....	84

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>ANS</b>	Anastrozol
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CTH</b>	Chemioterapia ( <i>Chemotherapy</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ER+/-</b>	Obecność/brak receptorów estrogenowych
<b>ER</b>	Receptory estrogenowe
<b>EWE</b>	Ewerolimus
<b>EXE</b>	Eksemestan ( <i>Exemestane</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FLW</b>	Fulwestrant
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>High Authority on Health</i> )
<b>HER2</b>	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 ( <i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i> )
<b>HER2-</b>	Brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
<b>HR+</b>	Hormonowrażliwy rak piersi
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health technology assessment</i> )
<b>HTH</b>	Hormonoterapia
<b>IA</b>	Inhibitory aromatazy

<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LTR</b>	Letrozol
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>ns-IA</b>	Niesteroidowe inhibitory aromatazy
<b>ORR</b>	Całkowity odsetek odpowiedzi ( <i>Overall response rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu) ( <i>Overall survival</i> )
<b>PALB</b>	Palbocyklib
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) ( <i>Progression-free survival</i> )
<b>PR+/-</b>	Obecność/brak receptorów progesteronowych
<b>PR</b>	Receptory progesteronowe
<b>RBC</b>	Rybocyklib
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RECIST</b>	Kryteria odpowiedzi oceny na leczenia anty-nowotworowe ( <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RTH</b>	Radioterapia ( <i>Radiotherapy</i> )
<b>s-IA</b>	Steroidowe inhibitory aromatazy

**SMC** Szkocka agencja HTA  
(*Scottish Medicine Consortium*)

**TMX** Tamoksyfen  
(*Tamoxifen*)

**URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**WHO** Światowa Organizacja Zdrowia  
(*World Health Organization*)

## 1. CEL ANALIZY

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Kisqali® (rybocyklib, RBC) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) stosowanym w leczeniu

- kobiet po menopauzie
- z uogólnionym rakiem piersi, lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania,
- z hormonowrażliwością, tj. udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych (ER+/PR+),
- z brakiem nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 (ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2, ang. *human epidermal growth factor receptor 2*)
- oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania w terapii raka piersi (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w terapii zaawansowanego raka piersi w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w terapii zaawansowanego raka piersi wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. przedstawienie kosztów terapii opcjami terapeutycznymi stosowanymi w terapii raka piersi w warunkach polskich,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać rybocyklib skojarzony z IA w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
7. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie rybocyklibu skojarzonego z IA ze środków publicznych.



## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja i podział

Rak piersi (sutka, ang. *breast cancer*, ICD–10: C50) to złośliwy nowotwór mający swoje źródło w nabłonku przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. [1, 2]

Obecność receptorów estrogenowych (ER+/ER-) i/lub progesteronowych (PR+/PR-), jak również białka będącego markerem proliferacji (KI67+/KI67-), a ponadto nadekspresja receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2: HER2+/HER2- (należącego do rodziny EGFR, ang. *Epidermal growth factor receptor*) stanowią podstawę molekularnej klasyfikacji raka piersi. W zależności od hormonowrażliwości wyróżnia się następujące podtypy molekularne raka piersi:

- rak piersi hormonowrażliwy (HR+):
  - luminalny A,
  - luminalny B,
    - bez obecności nadekspresji HER2 (HER2-),
    - z obecnością nadekspresji HER2 (HER2+),
- rak piersi hormononiewrażliwy (HR-):
  - HER2(+) nie „luminalny”,
  - typu bazalnego, „potrójnie ujemny” (ang. *basal-like*);

Szczegółowa charakterystyka molekularna wymienionych podtypów raka piersi została zaprezentowana poniżej (Tabela 1). [1, 3–9]

**Tabela 1.**  
Podtypy molekularne raka piersi z uwzględnieniem ich statusu immunohistochemicznego, rokowania i częstości występowania [1, 3–8]

Podtyp molekularny	HR	HER2	KI67	Rokowanie	Częstość występowania
Luminalny A	+	-	-	Dobre	23,7%
Luminalny B	+	-	+	Średnie	38,8%
	+	+	+	Złe	14%
HER2(+) nie „luminalny”	-	+	ND	Złe	11,2%
Typu bazalnego, „potrójnie ujemny” (ang. <i>basal-like</i> ) <sup>a</sup>	-	-	ND	Złe	12,3%

ND – nie dotyczy. Kolorem niebieskim oznaczono populację docelową analiz.

a) Obecność/ekspresja markerów bazalnych: markery bazalne (+) w tym m.in. keratyny 5, 6, 14, 17 oraz EGFR.

W Polsce rak piersi z obecnością receptora estrogenowego (ER+) do celów refundacyjnych dodatkowo oznaczany jest kodem ICD-10: Z17.0 (ang. *estrogen receptor positive status [ER+]*), natomiast rak bez obecności receptora estrogenowego (ER-) oznaczany jest dodatkowo kodem ICD-10: Z17.1 (ang. *estrogen receptor negative status [ER-]*). [2, 10]

Wyróżnia się następujące specjalne typy histologiczne raka płuca ER+ oraz ER-:

- ER+ (siatkowaty, cewkowy, śluzowy),
- ER- (apokrynowy, rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty, metaplastyczny). [4, 6]

### **Hormonowrażliwość raka piersi**

Estrogen i progesteron są hormonami steroidowymi, które poza innymi funkcjami w organizmie pełnią istotną rolę w prawidłowym rozwoju gruczołu piersiowego. Rozwój ten jest możliwy dzięki połączeniu receptora hormonu z odpowiednim ligandem (estrogenem lub progesteronem). Kompleks ligand-receptor zapoczątkowuje szlak sygnałowy, którego efektem jest podział komórek. W przypadku procesu nowotworowego dochodzi do nadmiernej ekspresji receptorów ER i PR co skutkuje niepożądanym podziałem komórkowym i powstawaniu guzów. Przy stwierdzeniu obecności receptorów ER i/lub PR rak piersi określa się mianem hormonowrażliwego tj. reagującego na sygnał indukowany poprzez powstawanie kompleksu hormon-receptor hormonalny. [11–16]

### **Status genu HER2**

Ważnym elementem w klasyfikowaniu i definiowaniu nowotworu piersi jest ocena ekspresji białka receptorowego HER2. Wykazano, iż nadekspresja tego receptora ma istotne znaczenie rokownicze w raku piersi i wpływa na ścieżkę leczenia. HER2 jest transbłonowym receptorem o właściwości kinazy tyrozynowej. Za pośrednictwem białka receptorowego zachodzi stymulowanie sygnałów szlakiem kinazy fosfatydyloinozytoli PI3K co stanowi istotną rolę w proliferacji komórek, a także w regulowaniu przeżycia komórki i rozwoju właściwości antyapoptotycznych. W prawidłowych komórkach (nienowotworowych) występują 2 kopie genu kodującego HER2, których ekspresja prowadzi do powstawania około 50 000 cząsteczek białka na komórkę. Powielenie czyli amplifikacja genu HER2, prowadzi zazwyczaj do 10–100-krotnego zwiększenia liczby białek HER2 w komórce, co wpływa na zwiększenie nadekspresji receptora (nowotwór określa się wówczas jako HER2+). Zakłada się, iż zwiększona liczba receptorów HER2 doprowadza do szybszego wzrostu raka i agresywnego przebiegu choroby. Jak dowodzą badania naukowe, nowotwory z amplifikacją genu lub nadekspresją receptora HER2 są bardziej „oporne” na leczenie. [17, 18]

## **2.2. Epidemiologia**

### **Świat**

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym wśród kobiet. Zgodnie z danymi GLOBOCAN z 2012 roku stanowi on 25,1% nowotworów złośliwych występujących w populacji żeńskiej. W 2012 roku zarejestrowano na świecie 1 671 149 nowych przypadków zachorowań na raka piersi u kobiet (współczynnik zachorowalności 43,1/100 000). Rak piersi sporadycznie występuje w populacji męskiej (współczynnik zachorowalności wynosi około 1/100 000 ). [19–22]

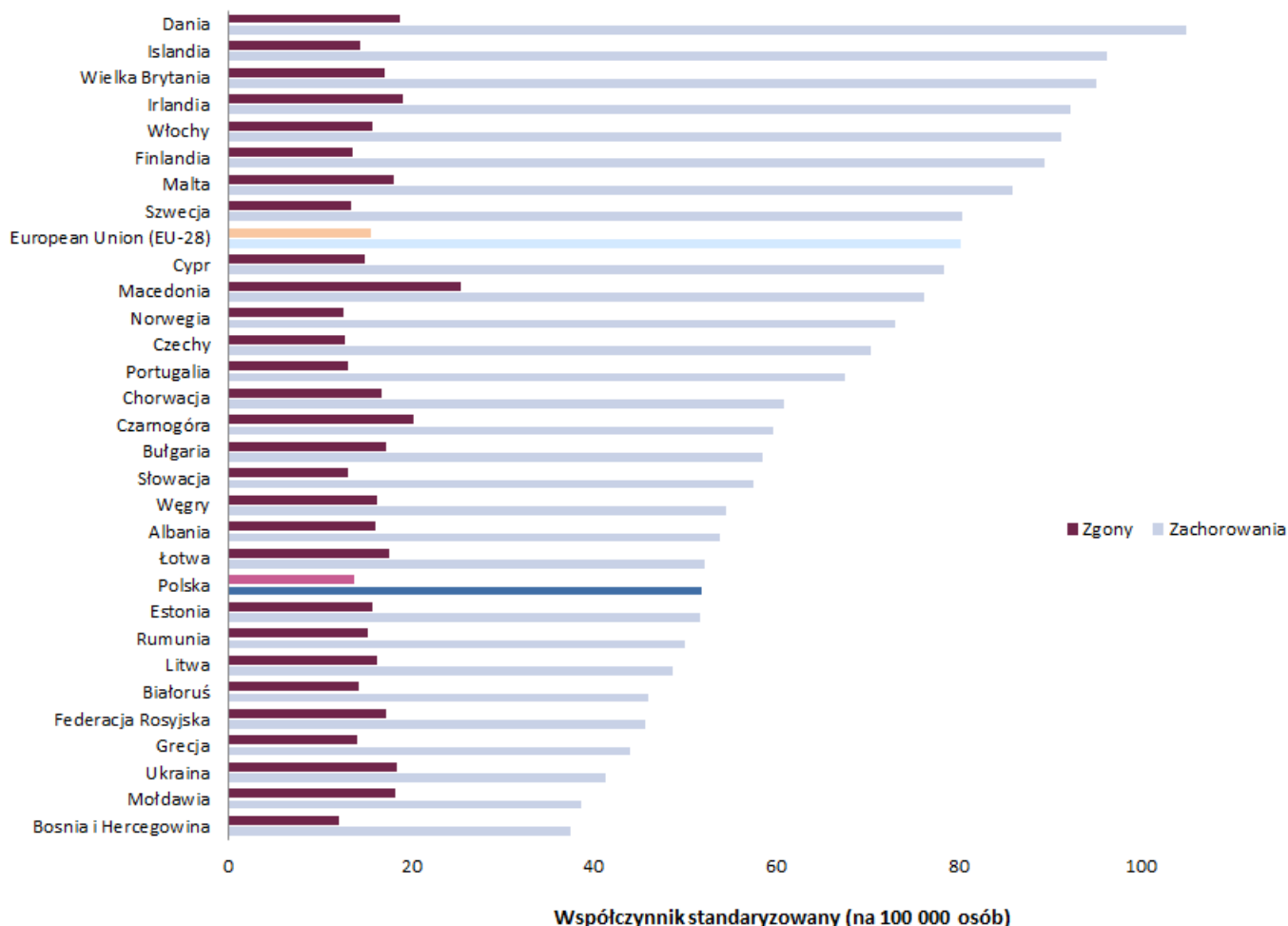
Rak piersi stanowi piątą przyczynę zgonów ogółem na świecie. W populacji żeńskiej jest jednak najczęstszą przyczyną zgonów w krajach bardziej rozwiniętych oraz drugą z kolei (po raku płuc) w krajach mniej rozwiniętych. W 2012 roku (dane GLOBOCAN 2012) odnotowano 521 907 zgonów z powodu tego nowotworu u kobiet (współczynnik umieralności 12,9/100 000). [19–21]

## Europa

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, w 2012 roku w Unii Europejskiej (UE, dane dla 28 krajów członkowskich) odnotowano prawie 362 tys. przypadków zachorowań na raka piersi w populacji kobiet oraz prawie 92 tys. zgonów w populacji kobiet, co odpowiada standaryzowanym współczynnikom odpowiednio 80,3/100 tys. osób oraz 15,5/100 tys. osób. Do krajów europejskich o wysokim wskaźniku zachorowań na raka piersi zalicza się m.in. Danię, Islandię i Wielką Brytanię, z kolei wysoki wskaźnik zgonów z powodu tego rodzaju raka odnotowywany jest w m.in. Macedonii i Czarnogórze (Wykres 1.). [23, 24]

### Wykres 1.

Wskaźnik zachorowań i zgonów na raka piersi w populacji kobiet w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN 2012) [23, 24]



## Polska

W 2014 roku, zgodnie z danymi KRN, w Polsce odnotowano 17 379 przypadków zachorowania na raka piersi wśród kobiet (ICD–10: C50), co stanowiło 21,7% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe w populacji żeńskiej (I miejsce). Wśród mężczyzn zarejestrowano 127 przypadków zachorowania na raka piersi, co z kolei odpowiada 0,2% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe w populacji męskiej. W tym samym roku, zarejestrowano 5 975 zgonów z powodu raka piersi wśród kobiet oraz 49 zgonów z powodu zachorowania na ten nowotwór wśród mężczyzn (Tabela 2.). [25, 26]

Rak piersi stanowi drugą z kolei (za rakiem płuca) przyczynę zgonów wśród kobiet (13,94% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi). Zgony spowodowane rakiem piersi wśród mężczyzn są natomiast bardzo rzadkie (0,09% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi).

**Tabela 2.**  
Zachorowania i zgony z powodu raka piersi (ICD–10: C50) w Polsce w 2014 roku (KRN) [25, 26]

Płeć	Liczba osób	Standaryzowany współczynnik (populacja światowa)
<b>Zachorowania w 2014 roku</b>		
<b>Kobiety</b>	17 379	51,62/100 000
<b>Mężczyźni</b>	127	0,41/100 000
<b>Ogółem</b>	17 506	27,69/100 000
<b>Zgony w 2014 roku</b>		
<b>Kobiety</b>	5 975	14,77/100 000
<b>Mężczyźni</b>	49	0,15/100 000
<b>Ogółem</b>	6 024	8,24/100 000

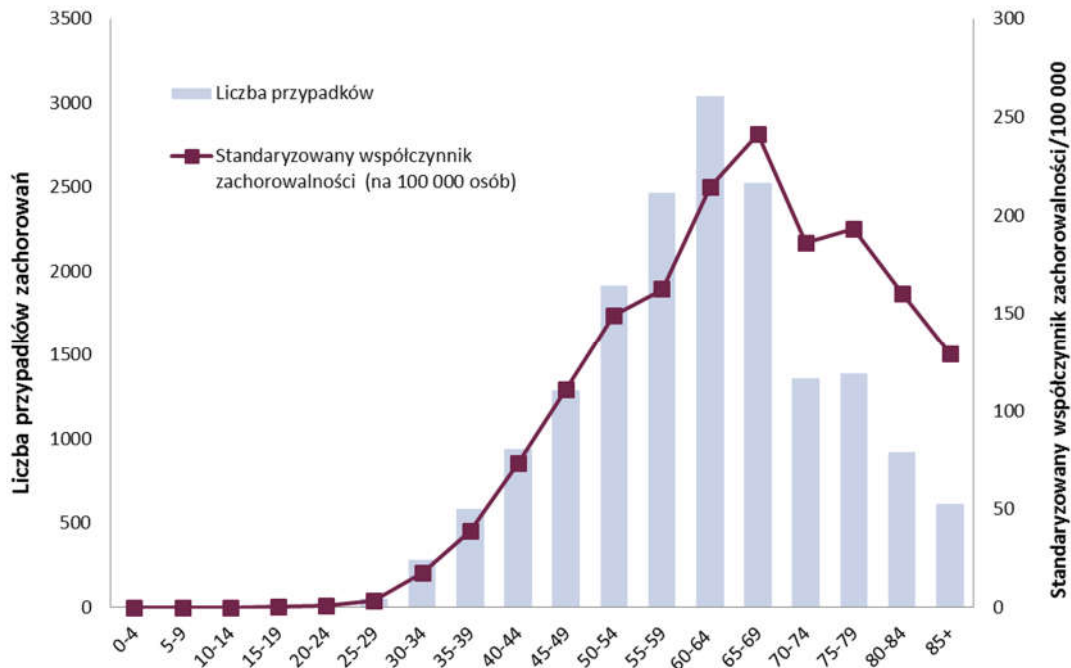
Zachorowalność na raka piersi wśród kobiet wzrasta z wiekiem do połowy siódmej dekady życia, później zmniejsza się. Po 50 roku życia odnotowuje się ponad 80% zachorowań, natomiast prawie 60% zachorowań na raka piersi diagnozowanych jest między 50 a 69 rokiem życia (Wykres 2.).

Zgodnie z danymi KRN, w Polsce w 2006 roku chorobowość 5-letnia związana z rakiem piersi kształtowała się na poziomie 53 362 przypadków wśród kobiet. Zgodnie z danymi GLOBOCAN w Polsce w 2012 roku chorobowość 5-letnia raka piersi wynosiła 67 800–67 900 kobiet. [27–29]

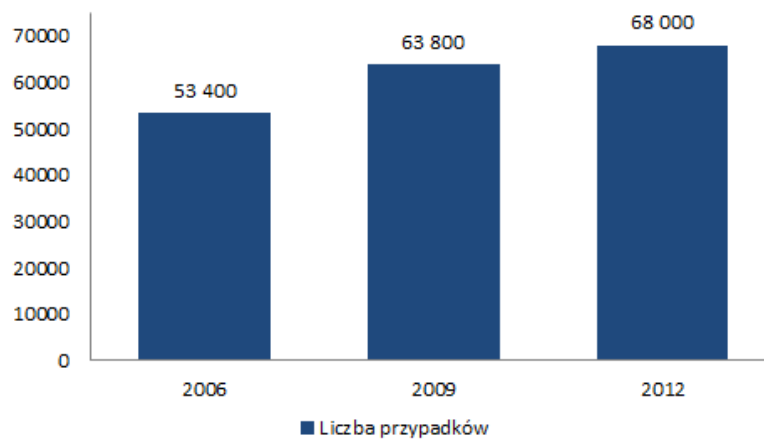
Z kolei wg danych PTOK w 2012 roku chorobowość 1–roczna, 3–letnia raz 5–letnia związana z rakiem piersi w Polsce wynosiła odpowiednio 15 800, 43 800, 67 900 kobiet. [30]

Liczbę żyjących chorych zdiagnozowanych w ciągu ostatnich 5-lat w Polsce w latach 2006, 2009 oraz 2012 zaprezentowano poniżej (Wykres 3). [29]

**Wykres 2.**  
Zachorowalność na raka piersi (ICD-10: C50) w Polsce w 2014 roku (KRN) w populacji żeńskiej w zależności od wieku [25]



**Wykres 3.**  
Chorobowość 5-letnia raka piersi w Polsce w latach 2006, 2009 i 2012 [29]

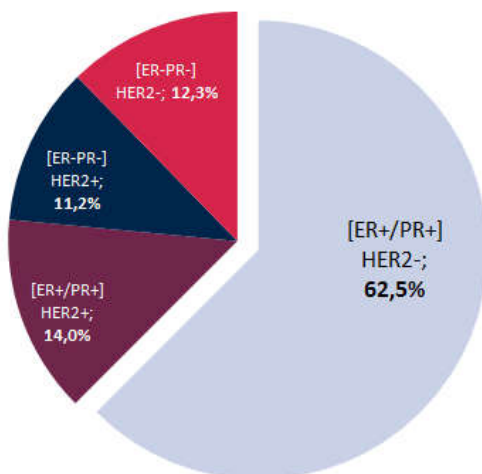


Według danych KRN oraz danych z NFZ w Polsce w latach 2010–2012 stadium zaawansowane/uogólnione raka piersi w momencie diagnozy odnotowano u około 45% pacjentek. [25, 31, 32]

Hormonowrażliwy rak piersi (HR+: obecny receptor/nadekspresja receptora ER i/lub PR) występuje, w zależności od źródła w około 50-85% przypadków raka piersi. [3, 7, 11, 25, 33–36] Rak ER+PR- (obecny tylko receptor/nadekspresja receptora ER) występuje w około 7–13% przypadków raka piersi, rak ER+PR+ (obecne oba receptory/ich nadekspresja) w około 60–66% przypadków raka piersi. Natomiast rak PR+ER- (obecny tylko receptor PR) występuje zaledwie w około 1–4% przypadków. [36, 37]

Chore bez nadekspresji HER2 stanowią najczęściej około 70% (według różnych źródeł od 70 do 90%) przypadków, natomiast chore z obecnością receptorów estrogenowych lub progesteronowych (ER+/PR+) i jednoczesnym brakiem nadekspresji HER2- stanowią około 63% pacjentek z rakiem piersi (Wykres 4). [7, 33, 38]

**Wykres 4.**  
Częstość występowania raka piersi w zależności od jego statusu molekularnego (receptory steroidowe, HER2) [3]



Podsumowanie wskaźników epidemiologicznych dotyczących raka piersi zaprezentowano poniżej (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
Wskaźniki epidemiologiczne dla raka piersi wśród kobiet

Parametr	Wartość	Źródło
Nowe zachorowania na raka piersi/rok	2014 rok: 17 379 pacjentek	KRN [25, 26]
Pacjentki w wieku pomenopauzalnym z rakiem piersi/rok	2014 rok: 80% pacjentek z rakiem piersi: 13 903 (obliczenia własne)	KRN [25, 31]
Hormonowrażliwy rak piersi (HR+)	HR+: ER+ i/lub PR+	50-85%, średnio ok. 70% pacjentek z rakiem piersi KRN [25], Piasecka 2015, Dai 2015, Pinhel 2012, Hortobagyi 2016, Fowler 2016, Cho 2016, Schen 2015 [3, 7, 11, 33–36]
	HR+: ER+PR-	7–13% pacjentek z rakiem piersi
	HR+: ER+PR+	60–66% pacjentek z rakiem piersi Shen 2015, Bae 2015 [36, 37]
	HR+: ER-PR+	1–4% pacjentek z rakiem piersi
Brak nadekspresji/amplifikacji genu HER2 (HER2-)	70-90%	Pinhel 2012, Iqbal 2014, Cho 2016 [7, 33, 38]
HR+: ER+/PR+, HER2-	63%	Dai 2015 [3]
Wskaźnik standaryzowany zachorowalności na raka piersi	2014 rok: 51,62/100 000	KRN [25, 26]
Chorobowość 1-, 3 i 5-letnia	2012 rok: 15 800, 43 800, 67 900	PTOK 2014 [30]
5-letnia chorobowość raka piersi	2006 rok: 53 400 pacjentek 2009 rok: 63 800 pacjentek 2012 rok: 68 000	Didkowska 2011, Didkowska 2013, KRN [27–29]

Parametr	Wartość	Źródło
Zgony z powodu raka piersi/rok	2014 rok: 5 975 pacjentek	KRN [25, 26]
Wskaźnik standaryzowany umieralności na raka piersi	2014 rok: 14,77/100 000	KRN [25, 26]

## 2.3. Etiologia i patogeneza

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Obydwie lokalizacje zaburzeń rozrostowych (nabłonek przewodów lub nabłonek zrazików gruczołu sutkowego) mogą obejmować zmiany typu łagodnej hiperplazji, atypowej hiperplazji czy też raka *in situ* lub raka naciekającego (podział histologiczny raka piersi ujęto w Rozdz. 2.5.1, Tabela 4). W większości przypadków etiologia raka piersi pozostaje niewyjaśniona. Znanych jest wiele czynników wpływających na rozwój raka piersi, jednakże aż u 75% kobiet nie stwierdza się żadnego z nich. [1, 4]

### 2.3.1. Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi są:

- wiek,
- czynniki genetyczne,
- czynniki hormonalne,
- otyłość,
- choroby proliferacyjne,
- wcześniejszy rak jednej piersi,
- dieta. [1, 4]

#### Wiek

Wzrost zachorowalności na raka piersi zauważany jest po 35 roku życia, szczyt zachorowania przypada natomiast w grupie wiekowej 50–70 lat. [1]

#### Czynniki genetyczne

Istotną rolę w zwiększonym ryzyku zachorowaniu na raka piersi ma występowanie przypadków zachorowań w rodzinie oraz obecność uwarunkowań genetycznych. Szacunkowo u 10% pacjentek rak

piersi występował w rodzinie i w głównej mierze dotyczył krewnych 1. stopnia. Obecność jednej osoby z rakiem piersi w rodzinie zwiększa ryzyko wystąpienia tego nowotworu blisko 2-krotnie, a obecność dwóch przypadków to około 3-krotny wzrost ryzyka zachorowania. Wzrost ryzyka zachorowania jest jeszcze większy gdy przypadki zachorowań na raka piersi w rodzinie wystąpiły przed 35 rokiem życia.

Zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi związane z obecnością uwarunkowań genetycznych dotyczy nosicielstwa mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (ang. *BReast CAncer susceptibility gene*). Zespół najwyższej predyspozycji genetycznej wystąpienia raka piersi związany jest z obecnością mutacji w supresorowych germinalnych w genach o wysokiej penetracji tj. BRCA1 i BRCA2, których nosicielstwo w ogólnej populacji chorych na raka piersi dotyczy 3–5% przypadków i generuje ponad 10-krotnie zwiększenie ryzyka zachorowania na ten nowotwór. Dla kobiet ze wskazanymi mutacjami genetycznymi (BRCA1, BRCA2 oraz TP53) ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia wynosi 50–80%.

Uwarunkowaniami genetycznymi raka piersi są ponadto tzw. zespoły dziedziczne, w których występuje rak piersi (zespół Li–Fraumeniego, zespół Lyncha II, zespół Cowdena, zespół Peutza i Jeghersa, zespół ataksja-teleangiektazja, zespół Klinefeltera). [1, 4]

### **Czynniki hormonalne**

Uwarunkowania hormonalne raka piersi mają charakter endo- i egzogeny. Do czynników endogennych zalicza się wczesne wystąpienie pierwszej miesiączki lub późnej menopauzy (>55 roku życia), jak również brak potomstwa albo późne macierzyństwo (>30 roku życia). Do czynników egzogennych zalicza się natomiast stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny (dochodzi do indukcji nowotworu lub promocji nowotworowej wcześniejszych zmian przedrakowych) lub długotrwałej hormonalnej terapii zastępczej. Ryzyko wystąpienia raka piersi w związku z obecnością czynników egzogennych wzrasta od kilku do ok.30% i zależne jest od długości okresu ekspozycji na estrogeny. [1]

### **Wysoka masa ciała**

Otyłość stanowi czynnik ryzyka raka piersi, w szczególności u kobiet po menopauzie. Ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet cierpiących na otyłość jest około 3-krotnie wyższe niż u kobiet szczupłych. [1, 40]

### **Choroby proliferacyjne**

Obecność zmian rozrostowych typu hiperplastycznego generuje zwiększenie ryzyka zachorowania na nowotwór piersi, natomiast rozrost wewnątrzprzewodowy z atypią uznawany jest za stan przedrakowy. [1]



## **Wcześniejszy rak piersi**

Wcześniejsze występowanie raka jednej piersi istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworu w obrębie drugiego sutka. [1]

### **Dieta**

Istnieją dowody pochodzące z badań prospektywnych, które wskazują, że rodzaj diety ma wpływ na zwiększenie ryzyka wystąpienia lub na zapobieganie raka piersi. Elementami diety zwiększającymi ryzyko zachorowania są tłuszcze zwierzęce spożywane w dużych ilościach oraz picie alkoholu. Działanie ochronne wykazano natomiast dla ubogich w tłuszcze produktów mlecznych, jak również pokarmów zawierających wapń oraz witaminę D. Brak jest natomiast rzetelnych dowodów potwierdzających ochronne działanie diety roślinnej (m.in. obejmującej produkty sojowe czy też inne produkty bogate w fitoestrogeny). [1]

### **2.3.2. Indywidualne oszacowanie ryzyka zachorowania**

Oszacowanie indywidualnego ryzyka zachorowania na raka piersi jest możliwe za pomocą różnych metod statystycznych. Najbardziej znaną z nich jest metoda oparta na skali ryzyka według Gaila uwzględniająca takie czynniki jak:

- wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka,
- liczbę wcześniej wykonanych biopsji piersi,
- obecność atypowej hiperplazji w materiale z biopsji,
- wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród,
- zachorowania na raka piersi u krewnych 1. stopnia oraz ich wiek. [4]

Główne zastosowanie tej metody to kwalifikacja do działań zapobiegawczych kobiet z wykazaniem wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi. [4]

## **2.4. Przebieg choroby i rokowanie**

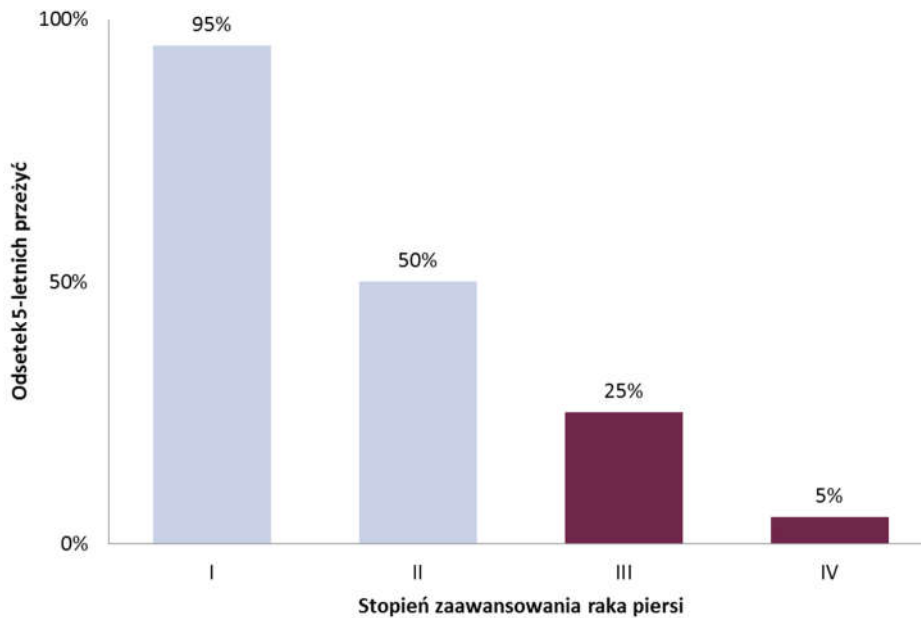
Typowe podmiotowe i przedmiotowe objawy raka piersi obejmują występowanie:

- guza piersi wyczuwalnego palpacyjnie,
- zmian wielkości, kształtu lub sprężystości sutka,
- wciągnięcia skóry lub brodawki,
- zmian skórnych na brodawce lub wokół niej,
- wycieku z brodawki (zwłaszcza krwistego),
- zaczerwienienia i zgrubienia skóry (występowanie objawów „skórki pomarańczy”),
- poszerzenia żył skóry sutka,
- owrzodzeń skóry sutka,
- powiększenia węzłów chłonnych w dole pachowym. [1]

Rak piersi niepoddany leczeniu nieuchronnie doprowadza do zgonu. Szybkość wzrostu nowotworowego jest uzależniona od cech biologicznych, jakie wykazuje dany nowotwór. Może on rozrastać się powoli, rozwijać się miejscowo oraz doprowadzać do zniszczenia gruczołu, wystąpienia owrzodzeń czy też martwicy. W sytuacji wystąpienia zakażenia lub dużego/masywnego krwawienia może dochodzić do szybkiego zgonu. Natomiast w sytuacji, gdy chora żyje dłużej, występują u niej przerzuty odległe. [1]

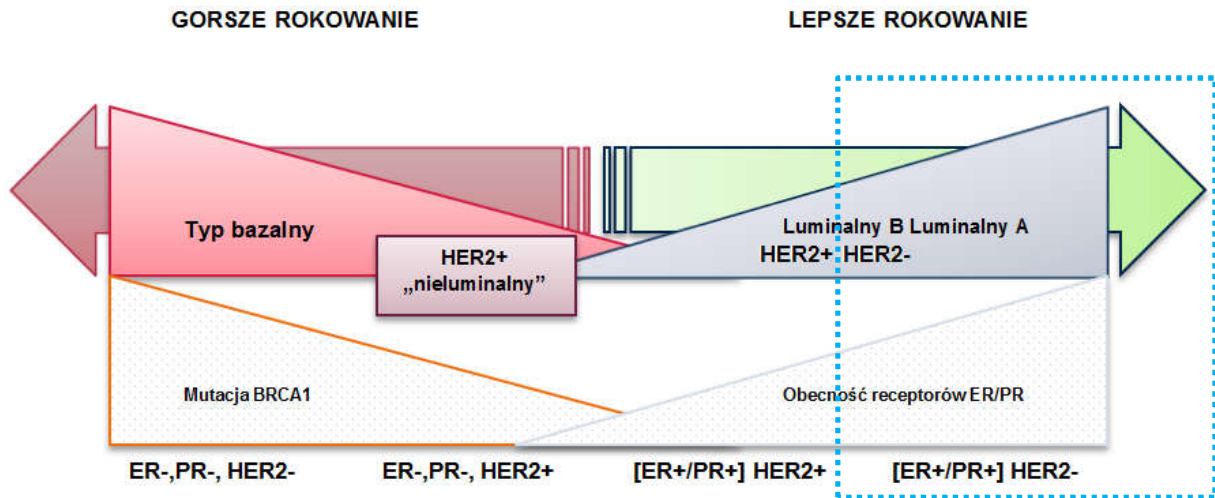
Rokowanie w raku piersi zależy głównie od typu histologicznego oraz stopnia zaawansowania (Wykres 5.). Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce kształtuje się na poziomie 74%, najwyższe wartości uzyskuje się w stadium I zaawansowania, natomiast najniższe 5-letnie przeżycia, wynoszące około 5%, dotyczą chorych w IV stadium zaawansowania. [1]

**Wykres 5.**  
5-letnie przeżycia chorych na raka piersi w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu [1]



Hormonowrażliwe podtypy raka piersi (HR+, czyli ER+ i/lub PR+), mają lepsze rokowanie w porównaniu z niehormonowrażliwymi (HR-) podtypami raka piersi (Rysunek 1.). Rak luminalny A ma dobre rokowanie, luminalny B HER2- ma średnie rokowanie, a raki piersi HR- oraz luminalny B HER2+ charakteryzują się bardzo złym rokowaniem (Rozdz. 2.1., Tabela 1.). Raki luminalne ogółem dobrze odpowiadają na leczenie hormonalne, natomiast gorzej na konwencjonalną chemioterapię. [3]

**Rysunek 1.**  
**Rokowanie pacjentów w zależności od podtypu molekularnego raka piersi oraz obecności receptorów steroidowych i mutacji genu BRCA1 [3]**



Populację docelową analizy zaznaczono na rysunku niebieskim obramowaniem.

## 2.5. Rozpoznanie

### 2.5.1. Diagnostyka podstawowa

Przypuszczenie wystąpienia nowotworu piersi pojawia się w oparciu o stwierdzenie guzka lub zmiany skórnej w jej obrębie. Nieprawidłowości te zauważane są często przez samą chorą lub podczas badania mammograficznego (MMG) wykonywanego w ramach badań przesiewowych. Badaniem uzupełniającym względem MMG jest badanie ultrasonograficzne (USG), które jest przydatne w ocenie piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej (u młodych kobiet), u których ocena MMG jest utrudniona (Tabela 4.). [1]

Badania przesiewowe (skrining), w ramach których wykonywane jest badanie MMG kobiet bez objawów klinicznych, stanowią najlepszy sposób wczesnego wykrycia raka piersi. Czułość tej metody w wykrywaniu zmian nowotworowych kształtuje się na poziomie około 85%. [1, 4, 41]

Potwierdzenie rozpoznania następuje na podstawie wyników badań cytologicznych lub histologicznych materiału pobranego metodą biopsji z obszaru gruczołu sutkowego (odpowiednio biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej lub gruboigłowej, w tym biopsji próżniowej inaczej zwanej mammotomiczną). [1]

Pozostałe badania (laboratoryjne oraz obrazowe) mają charakter pomocniczy i służą do określenia stopnia zaawansowania choroby, jak również wydolności narządowej przed rozpoczęciem terapii (Tabela 4.). [1]

**Tabela 4.**  
**Badania pomocnicze stosowane w diagnostyce raka piersi [1, 4]**

Rodzaj badania	Charakterystyka
<b>Mammografia (MMG)</b>	<p>Podstawowe badanie mające na celu rozpoznanie raka piersi.</p> <p>Główne cechy obrazu mammograficznego nasuwające podejrzenie raka piersi to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieostro odgraniczone zagęszczenia tkanek miękkich – najbardziej typowe są tzw. guzki spikularne (z nieregularnym środkiem i licznymi wypustkami), blisko 90% takich zmian to rak inwazyjny; lite, dobrze odgraniczone guzki najczęściej mają charakter niezłośliwy,</li> <li>• mikrozwapnienia – obecne w ok.60% przypadków raka piersi; charakter złośliwy sugerują mikrozwapnienia linearne lub grudkowe, natomiast zwapnienia w obrębie skóry i naczyń albo duże, dobrze odgraniczone zwapnienia pierścieniowate, plamiste, okrągłe lub owalne nie nasuwają podejrzenia raka;</li> </ul>
<b>Ultrasonografia (USG)</b>	<p>Zazwyczaj jest badaniem uzupełniającym MMG.</p> <p>Umożliwia rozpoznanie torbieli i włókniako-gruczołaków. Jest przydatne do badania piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej (u młodych kobiet), u których ocena mammograficzna jest trudna.</p>
<b>Rezonans magnetyczny (MR)</b>	<p>Badanie wykazujące największą czułość (ok.95%), ale jego miejsce w standardowym postępowaniu diagnostycznym nie zostało ostatecznie ustalone. Wyjątek stanowią kobiety należące do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka zachorowania na raka piersi (np. nosicielki genów BRCA1 i BRCA2) oraz kobiety z podejrzeniem raka piersi poddane w przeszłości zabiegom plastycznym dotyczącym piersi (np. po implantacji protezy). Rola tego badania stopniowo ulega zwiększeniu, głównie w ocenie rozległości naciekania nowotworu, szczególnie gdy wyniki MMG i USG są rozbieżne. Poza tym pod uwagę bierze się zastosowanie MR do różnicowania wznowu miejscowej i nietypowych zmian popromiennych.</p>
<b>Badanie patomorfologiczne</b>	<p>Badanie umożliwiające dokonanie <u>klasyfikacji histologicznej raka piersi na:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raki przedinwazyjne (stanowiące ok. 20%) – przewodowy, zraz kowy,</li> <li>• Raki inwazyjne tj. naciekające (stanowiące ok.80%) – inwazyjny bliżej nieokreślony (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS), zrazikowy, rdzeniasty, śluzotwórczy, cewkowy, inne rzadkie typy.</li> </ul>
<b>Badania laboratoryjne</b>	<p>Morfologia krwi z rozmazem, podstawowe badania biochemiczne (m.in. określające wydolność wątroby i fosfataza alkaliczna). Markery surowicze (np. CA 15-3 lub CEA) w rozpoznawaniu raka piersi nie mają ustalonej roli; nie jest zalecane ich oznaczanie w rutynowej praktyce klinicznej.</p>

## 2.5.2. Diagnostyka molekularna

Badania molekularne stosowane w diagnostyce raka piersi umożliwiają rozróżnienie głównych podtypów molekularnych raka piersi: luminalnego A, luminalnego B, HER2+ neluminalnego oraz bazalnego („potrójnie ujemnego”). Podział molekularny jest podstawą indywidualizacji nowoczesnego systemowego leczenia przed- i pooperacyjnego. [1, 4]

Badania molekularne w celu określenia stanu receptorów ER/PR wykonuje się metodą immunohistochemiczną (IHC) w materiale tkankowym utrwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie lub w utrwalonych w alkoholu preparatach cytologicznych (np. aspiraty cienkoigłowe). W opisie wyniku badania oceniającego stan receptorów ER/PR podaje się odsetek jąder komórek nowotworowych z dodatnim odczynem (obecnie w kwalifikacji do leczenia hormonalnego każdy odczyn  $\geq 1\%$  komórek raka traktuje się jako dodatni). [1, 4]

Badania molekularne w celu wykrycia obecności nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 wykonuje się również metodą IHC, jednakże możliwe jest jego wykonanie jedynie w materiale tkankowym utrwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie. W ocenie HER2 metodą IHC stosowana jest 4-stopniowa skala (HER2 0, 1+,2+,3+). Klinicznie wynik 0 i 1+ jest wynikiem ujemnym,

wynik 3+ jest dodatni, natomiast wynik 2+ ma wartość graniczną i wymaga potwierdzenia liczby kopii genu HER2 metodą hybrydyzacji *in situ* (ISH). [1, 4, 42]

Amplifikacja (wynik dodatni /+/) w badaniu ISH oznacza występowanie >6 kopii genu HER2 na jądro komórkowe (do 4 – wynik ujemny, wartości 4-6 – wynik niejednoznaczny i oznacza konieczność powtórzenia badania). Wynik ISH wyrażany jest jednak najczęściej jako stosunek liczby kopii genu HER2 do liczby kopii chromosomu 17. w komórce nowotworu, wartość wskaźnika >2,2 oznacza amplifikację (/+). [1, 4, 42]

### 2.5.3. Stan sprawności chorych

Niezbędnym elementem diagnostyki choroby wpływającym na wybór właściwego leczenia jest określenie stanu sprawności pacjenta wg skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* inaczej znana jako WHO-Zubroda) lub wg skali Karnofsky'ego (Tabela 5). [43]

**Tabela 5.**  
Skala ECOG/WHO i skala Karnofsky'ego oceniające stan sprawności pacjenta [43]

Skala ECOG/WHO		Skala Karnofsky'ego	
Stopień sprawności	Opis	Stopień sprawności	Opis
0	Sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności	100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy	90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia	80	Stan niemal pełnej aktywności wymaga pewnego wysiłku, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia	70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
4	Konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień	60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej, zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb
5	Zgon	50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
		40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
		30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
	x	20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
		10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
		0	Zgon

## 2.5.4. Ocena stopnia zaawansowania choroby

Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi opiera się na systemie TNM, uwzględniającym łączną ocenę trzech cech rozpoznania:

- cecha T – guz pierwotny,
- cecha N – regionalne węzły chłonne,
- cecha M – regionalne/odległe umiejscowienie przerzutów (Tabela 6.). [1]

Oparta na systemie TNM ocena raka piersi jest podstawą do określenia jego stopnia zaawansowania (Tabela 7.). [1]

**Tabela 6.**

**Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca – charakterystyka cech T, N oraz M (rewizja 8. TNM z 2017 r.) [1]**

Cecha	Charakterystyka
<b>Cecha T</b>	
<b>T0</b>	Nie stwierdza się guza pierwotnego
<b>Tis</b>	Rak przedinwazyjny ( <i>in situ</i> ), rak przewodowy ( <i>ductal carcinoma in situ – DCIS</i> ), <i>Tis [DCIS]</i> , choroba Pageta bez towarzyszącego ogniska raka naciekającego lub <i>in situ</i> w gruczole piersiowym ( <i>Tis [Paget]</i> )
<b>T1</b>	Guz ≤2 cm (T1mi ≤1 mm, T1a>1 mm i ≤5 mm, T1b>5 mm i ≤10 mm, T1c>10 mm i ≤20 mm)
<b>T2</b>	Guz >2 cm i ≤5 cm
<b>T3</b>	Guz >5 cm
<b>T4</b>	Guz każdej wielkości naciekający ścianę klatki piersiowej lub skórę (tj. owrzodzenie skóry lub makroskopowe guzki w skórze; za naciekanie skóry nie uważa się: zaciągnięcia skóry, wciągnięcia brodawki i innych niewymienionych jako naciekanie; zmiany te mogą występować w każdym innym stopniu zaawansowania T1–3)
<b>T4a</b>	Naciekanie ściany klatki piersiowej (naciekanie mięśni piersiowych nie oznacza naciekania ściany klatki piersiowej)
<b>T4b</b>	Naciekanie skóry (bez obrazu raka zapalnego)
<b>T4c</b>	Łączna obecność cech charakteryzujących T4a i T4b
<b>T4d</b>	Obraz raka zapalnego
<b>Cecha N</b>	
<b>N0</b>	Nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych (przy wycięciu ≥10 węzłów chłonnych)
<b>N1</b>	Obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły ruchome (N1mi – m kropperzut [średnica 0,2–2 mm])
<b>N2</b>	Obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza; węzły nieruchome w stosunku do siebie lub otoczenia (N2a) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeśli węzły pachowe niezajęte) (N2b)
<b>N3</b>	Obecne przerzuty w węzłach III piętra pachy (podobojczykowe) (N3a) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeśli są zajęte pachowe II i III piętra) (N3b) lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza (N3c)
<b>Cecha M</b>	
<b>M0</b>	Nie stwierdza się przerzutów odległych w badaniach obrazowych lub w badaniu fizykalnym ; cM0(i+) – obecność komórek raka lub depozytów komórek raka nie większych niż 0,2 mm stwierdzonych w badaniu mikroskopowym lub za pomocą metod molekularnych, np. w krwi krążącej lub w szpiku przy jednoczesnej nieobecności klinicznych lub radiologicznych objawów przerzutów
<b>M1</b>	Stwierdza się przerzuty odległe

**Tabela 7.**  
**Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka piersi [1]**

Stopień zaawansowania (anatomiczny) <sup>a</sup>		T	N	M
0 (in situ)		Tis	N0	M0
I (stadium miejscowe)	IA	T1	N0	M0
	IB	T0 T1	N1mi N1mi	M0 M0
II (stadium regionalne wczesne)	IIA	T0	N1	M0
		T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
III (stadium regionalne późne)	IIIA	T0	N2	M0
		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N1	M0
		T3	N2	M0
	IIB	T4	N0–2	M0
IIC	T1–4	N3	M0	
IV (stadium uogólnione)		T1–4	N1–3	M1

a) Anatomiczną klasyfikację zaawansowania powinno się stosować wówczas, gdy nie są dostępne informacje na temat profilu molekularnego raka piersi; w przeciwnym razie należy stosować prognostyczną klasyfikację zaawansowania raka piersi.

## 2.6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

### 2.6.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Ocena skuteczności terapii onkologicznych prowadzona jest z wykorzystaniem punktów końcowych związanych z czasem (informujących o momencie wystąpienia interesującego zdarzenia m.in. progresji/zgonu) tj.:

- OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite pacjenta; czas od randomizacji do zgonu pacjenta,
- PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji choroby; czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta,
- EFS (*event-free survival*) – przeżycie wolne od zdarzeń, czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu pacjenta, zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny (toksyczności leczenia, decyzji pacjenta, rozpoczęcia nowej terapii bez udokumentowanej progresji choroby),
- TTP (*time to tumour progression*) – czas do progresji choroby, czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby,
- TTF (*time to treatment failure*) – czas do niepowodzenia leczenia, czas od randomizacji do zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny (progresji choroby, toksyczności leczenia, decyzji pacjenta, zgonu pacjenta),
- TTR (*time to response*) – czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie,

- DOR (*duration of response*) – czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie, mierzony od momentu, gdy spełnione są kryteria pomiaru dla CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby. [44–48]

Ponadto ocenę skuteczności terapii można przeprowadzać z wykorzystaniem punktów końcowych związanych z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie:

- CR (*complete response*) – całkowita odpowiedź na leczenie,
- PR (*partial response*) – częściowa odpowiedź na leczenie,
- ORR (*overall response rate*) – odsetek pacjentów, u których nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR + PR),
- PD (*progressive disease*) – progresja choroby,
- SD (*stable disease*) – stabilizacja choroby,
- DCR (*disease control rate*)/CBR (*clinical benefit rate*) – wskaźnik kontroli choroby, odsetek pacjentów, u których nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub wystąpiła stabilizacja choroby (CR + PR + SD). [44–46, 48]

Ocena odpowiedzi na leczenie prowadzona jest zazwyczaj z wykorzystaniem kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), które umożliwiają standaryzację otrzymanych w trakcie badań klinicznych wyników oraz ułatwiają komunikację między ośrodkami, w których prowadzone jest dane leczenie przeciwnowotworowe/określona terapia przeciwnowotworowa. Kryteria RECIST można stosować u pacjentów, którym wykonano badania obrazowe tj. RTG, TK, MRI. Innymi kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie są te opracowane przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (ang. *International Union Against Cancer, IUAC*). Kryteria te zostały opracowane w latach 70-tych ubiegłego wieku. Poniżej (Tabela 8) zestawiono ze sobą kryteria RECIST i IUAC. [48–50]

**Tabela 8.**  
**Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 i IUAC [48–51]**

Punkt końcowy	RECIST 1.1	IUAC
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny,</li> <li>• redukcja do &lt;10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie),</li> <li>• wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zanik wszystkich cech choroby,</li> <li>• w przypadku litycznych przerzutów do kości, niezbędna ocena radiologiczna zwapnienia</li> </ul>
<b>Częściowa odpowiedź (PR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>),</li> <li>• wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia PR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej 50% zmniejszenie zmian mierzalnych i obiektywna poprawa w ocenianych, ale niemierzalnych zmianach nowotworowych</li> <li>• brak nowych zmian,</li> <li>• nie jest konieczna regresja każdej zmiany nowotworowej, ale żadna ze zmian nie może ulegać progresji</li> </ul>
<b>Progresja choroby (PD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego,</li> </ul>	<p>Mieszana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niektóre zmiany nowotworowe ulegają regresji, inne progresji lub pojawiają się nowe zmiany.</li> </ul> <p>Niepowodzenie</p>



Punkt końcowy	RECIST 1.1	IUAC
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm,</li> <li>jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe,</li> <li>pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>progresja niektórych lub wszystkich zmian nowotworowych i/lub pojawianie się nowych zmian, brak zmian z regresją</li> </ul>
<b>Stabilna choroba (SD)*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak zmian w zmianach nowotworowych (np. &lt;50% zmniejszenie lub &lt;25% powiększenie rozmiaru mierzalnej zmiany), W przypadku niemierzalnych, ale poddanych ocenie zmian, które stanowią główną masę guza i wyraźnie nie reagują na leczenie, nawet jeśli wymierne zmiany uległy poprawie, uważa się, że nie ma zmian w przebiegu choroby (brak obiektywnej regresji)</li> </ul>

W przypadku IUAC – brak zmian.

Oceniane w ramach badań klinicznych leki onkologiczne są molekułami wykazującymi skuteczne działanie przeciwnowotworowe. Niestety niejednokrotnie powodującymi również wystąpienie zdarzeń niepożądanych niekorzystnych dla poddanego terapii pacjenta. W ramach oceny bezpieczeństwa terapii stosuje się następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*; AE) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta lub osoby uczestniczącej w badaniu, otrzymującej produkt farmaceutyczny, niezależnie od istnienia lub braku związku przyczynowo-skutkowego z otrzymywanym leczeniem;
- ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse events*; SAE) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej bez względu na zastosowaną dawkę leku, które powoduje: zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczne uszczerbek na zdrowiu, wadę wrodzoną/uszkodzenie okołoporodowe. [52]

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych stosowane są powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE, dawniej *Common Toxicity Criteria* (CTC lub NCI-CTC)). Kryteria te pozwalają na odpowiednią klasyfikację oraz stosowanie prawidłowych, ujednoczonych nazw zdarzeń niepożądanych. Najnowsza wersja kryteriów – CTCAE v 4.0 (4.03) została opracowana w 2010 roku. [53]

Rak piersi w dużym stopniu wywiera wpływ na jakość życia pacjentek, z tego względu w badaniach wykorzystywane są kwestionariusze umożliwiające ocenę jakości życia. Podstawowym kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia w przypadku choroby nowotworowej jest zwalidowany EORTC QLQ-C30. Dostępny w wielu wersjach językowych EORTC QLQ-C30 może być stosowany w dowolnej populacji pacjentów onkologicznych, tj. niezależnie od umiejscowienia nowotworu. Kwestionariusz zawiera 30 pytań składających się na trzy moduły:

- skala czynnościowa,
- skala objawowa,
- skala ogólnej jakości życia. [54]

Dla bardziej szczegółowej oceny jakości życia u pacjentek z rakiem piersi utworzony został kwestionariusz EORTC QLQ-BR23. Kwestionariusz ten składa się z 5 skal, z których każda złożona jest od kilku to kilkunastu pytań:

- skale oceniające stan funkcjonalny:
  - wizerunek ciała,
  - funkcjonowanie seksualne,
- skale oceniające zdarzenia niepożądane:
  - zdarzenia niepożądane,
  - objawy ze strony piersi,
  - objawy ze strony ramienia.

Ponadto, kwestionariusz EORTC QLQ-BR23 zawiera 3 pojedyncze pytania dotyczące:

- zainteresowania życiem seksualnym,
- rokowania,
- obaw związanych z utratą włosów. [55]

Suma możliwych do uzyskania punktów w powyższych skalach kwestionariusza EORTC QLQ-BR23 zawiera się w przedziale 0–100 pkt. Im wyższa wartość uzyskana w danej skali tym większe nasilenie badanej cechy. [55]

Kwestionariuszem stosowanym w ocenie jakości życia osób z nowotworem (w tym z rakiem piersi) jest również europejski kwestionariusz Euro-Quality of Life (EQ-5D). Początkowo był on wykorzystywany jako kwestionariusz uzupełniający inne kwestionariusze oceny jakości życia, obecnie stanowi osobne narzędzie oceny jakości życia. Kwestionariusz składa się z dwóch części. W pierwszej opisuje stan zdrowia według 5 kategorii,:

- poruszanie się,
- samoobsługa,
- zwykłe czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek),
- ból / dyskomfort
- niepokój / przygnębienie.

Druga część kwestionariusza zawiera skalę wartościowania, na której pacjent zaznacza ogólną ocenę swojego zdrowia w skali VAS. [54]

Kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i Euro-Quality of Life (EQ-5D) zaprezentowano w Aneksie (Aneks B).

## **2.6.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta**

Przeżycie całkowite (OS), które definiuje się jako czas od randomizacji pacjenta lub rozpoczęcia leczenia do jego zgonu jest podstawowym (I-rzędowym) punktem końcowym w ocenie skuteczności

terapii onkologicznych. Zaletami OS jest prostota pomiaru, znamienność kliniczna oraz łatwość w interpretacji wyników. Wadą jest natomiast fakt, że na OS mają wpływ kolejno stosowane linie leczenia oraz konieczność zastosowania odpowiednio długiego czasu obserwacji w celu uzyskania wiarygodnych wyników. Z tego względu obecnie poszukuje się zastępczych punktów końcowych (surogatów) dla OS, wykazujących silny związek z OS, a wymagających krótszego czasu obserwacji. [56]

Zależność pomiędzy OS a drugorzędowymi punktami końcowymi (PFS, TTP, ORR, DCR) w populacji pacjentek z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi była przedmiotem licznych badań i opracowań zbiorczych (Tabela 9). Wykazano istnienie zależności (o różnej sile w zależności od publikacji) pomiędzy analizowanymi punktami końcowymi.

**Tabela 9.**  
**Charakterystyka opracowań oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach nad rakiem piersi**

Autor i rok publikacji [ref]	Cel	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Główne wnioski
<b>Burzykowski 2008 [57]</b>	Analiza zależności między PFS, TTP, odpowiedzią na leczenie (ORR), kontrolą choroby (DCR) a OS w przerzutowym raku piersi	bd	OS, PFS, TTP, odpowiedź na leczenie, kontrola choroby	11 RCT (3 953)	Odpowiedź na leczenie (ORR) oraz kontrola choroby (DCR) są silnie związane z OS, z kolei PFS i TTP są średnio związane z OS. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) może być akceptowalnym surogatem PFS.
<b>Adunlin 2015 [58]</b>	Analiza zależności między PFS* a OS w przerzutowym raku piersi u pacjentów leczonych antracyklinami, taksanami lub terapiami celowanymi	PubMed, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (1 stycznia 1990–1 sierpnia 2015)	OS, PFS	72 RCT (bd)	PFS* może być odpowiednim surogatem względem OS w badaniach oceniających nowe terapie w ≥II linii leczenia ( $R^2 = 0,49$ ). Nie zaleca się stosowania PFS jako jedynego głównego punktu końcowego w badaniach dla I linii terapii.
<b>Beauchemin 2014 [59]</b>	Analiza zależności między PFS/TTP a OS w przerzutowym raku piersi u pacjentek leczonych terapiami standardowymi lub najlepszą terapią wspomagającą (BSC)	MEDLINE (1950–2010), EMBASE (1980–2010), Cochrane Database of Systematic Reviews, American College of Physician Journal Club, Database of Abstract of Reviews of Effects, Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Methodology Register, Health Technology Assessment Database, and National Health Service [NHS] Economic Evaluation Database), and Current Content (1993–2010).	OS, PFS-TTP	144 (43 459)	Wykazano istotną klinicznie umiarkowaną korelację między PFS/TTP a OS ( $R^2 = 0,427$ ).
<b>Li 2017 [60]</b>	Analiza zależności między PFS/TTP a OS w zaawansowanym (przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym) raku piersi u pacjentek leczonych chemioterapią, hormonoterapią oraz lekami celowanymi	MEDLINE (styczeń 2000–czerwiec 2016)	OS, PFS-TTP	37 (14 966)	Wykazano istotną klinicznie, umiarkowaną korelację między PFS/TTP a OS ( $R^2 = 0,405$ ).
<b>Miksd 2008 [61]</b>	Analiza zależności między PFS a OS w przerzutowym raku piersi u pacjentów leczonych antracyklinami lub taksanami	MEDLINE (przeszukanie w 2007 roku), materiały konferencyjne American Society of Clinical Oncology i the Sun Antonio Breast Cancer symposium	OS, PFS	31 (4 323)	Wykazano istotną statystycznie korelację między efektem leczenia wyrażonym PFS a efektem leczenia wyrażonym OS ( $R^2 = 0,35$ – pacjenci leczeni antracyklinami i $R^2 = 0,49$ – pacjenci leczeni taksanami)

Autor i rok publikacji [ref]	Cel	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Główne wnioski
<b>Petrelli 2014 [62]</b>	Analiza zależności między PFS/PPS a OS w przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym raku piersi u pacjentek leczonych w I linii chemioterapią oraz lekami ukierunkowanymi molekularnie	MEDLINE (2000–2012) EMBASE (2000–2012)	OS, PFS/PPS	20 (10 138)	Wykazaną silną, istotną statystycznie korelację pomiędzy PFS i OS ( $R^2 = 0,81$ ). PFS może być właściwym punktem zastępczym, szczególnie w populacji pacjentów z rakiem piersi HER2+. W przypadku raka piersi HER2-, pierwszorzędownym punktem końcowym powinien pozostać OS

PPS – przeżycie po progresji (ang. *post progression survival*);  $R^2$  – współczynnik korelacji; \* włączano także badania oceniające zamiast PFS czas do progresji/niepowodzenia leczenia (TTP/TTF)

### 2.6.3. Metody leczenia

Wybór metody leczenia raka piersi jest uzależniony m.in od jego zaawansowania histologicznego, obecności przerzutów, podtypu molekularnego jak również wieku pacjentki i jej stanu menopauzalnego. [1, 4, 6, 63, 64]

Leczenie raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania (0–IIB) polega na zastosowaniu zabiegu chirurgicznego i radioterapii. Chemioterapia oraz hormonoterapia powinny stanowić systemowe uzupełnienie leczenia chirurgicznego. [4]

U części chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi (stopień III) stosuje się pierwotny zabieg operacyjny. W większości przypadków, niezbędne jest zastosowanie neoadjuwantowej CTH lub przy stwierdzonej silnej ekspresji ER+/PR+ neoadjuwantowej hormonoterapii. U chorych w stopniu zaawansowania III w celu prewencji nawrotu nowotworu stosuje się uzupełniającą pooperacyjną RTH oraz adjuwantową CTH, hormonoterapię (pacjenci z ER+/PR+) lub trastuzumab (pacjenci z nadekspresją lub amplifikacją HER2). [4]

Hormonowrażliwy rak piersi bez nadekspresji HER2 w nieoperacyjnym stadium miejscowego zaawansowania i w stopniu uogólnienia i leczony jest systemowo, poprzez hormonoterapię, leczenie ukierunkowane molekularnie (leczenie celowane) lub w rzadkich przypadkach poprzez CTH (masywne, dające objawy przerzuty do narządów trzewnych). [4]

Hormonoterapia (leczenie hormonalne) stosowana jest u pacjentek, których komórki wykazują obecność receptorów hormonalnych. Celem hormonoterapii jest zmniejszenie wpływu hormonów na wrażliwe na nie komórki nowotworowe. Grupą leków szeroko stosowanych w leczeniu hormonowrażliwego raka piersi są niesteroidowe (anastrozol, letrozol) lub steroidowe (eksemestan) inhibitory aromatazy. Ich działanie polega na blokowaniu syntezy estrogenów przez hamowanie konwersji androgenów (głównie androstendionu) do estronu i estradiolu, w której zasadnicze znaczenie ma enzym aromataza. Przekształcanie to dokonuje się w tkance tłuszczowej, wątrobie, nadnerczach, mięśniach i tkance gruczołowej piersi. Ze względu na różnice w wytwarzaniu hormonów płciowych przed i po menopauzie, leki z tej grupy mają wyłącznie zastosowanie w przypadku pacjentek po okresie menopauzy. [4, 65]

Lekiem stosowanym od lat w hormonoterapii raka piersi jest tamoksyfen. Ma on działanie antyestrogenowe, a dokładniej modulujące receptory estrogenowe. Przyłączając się do nich, uniemożliwia połączenie estrogenów krążących w organizmie z tymi receptorami i hamuje w ten sposób właściwe rozmnażanie się komórek raka. Innym lekiem o działaniu antyestrogenowym jest fulwestrant, który swoim działaniem powoduje całkowitą dezintegrację receptora estrogenowego. [4, 65]

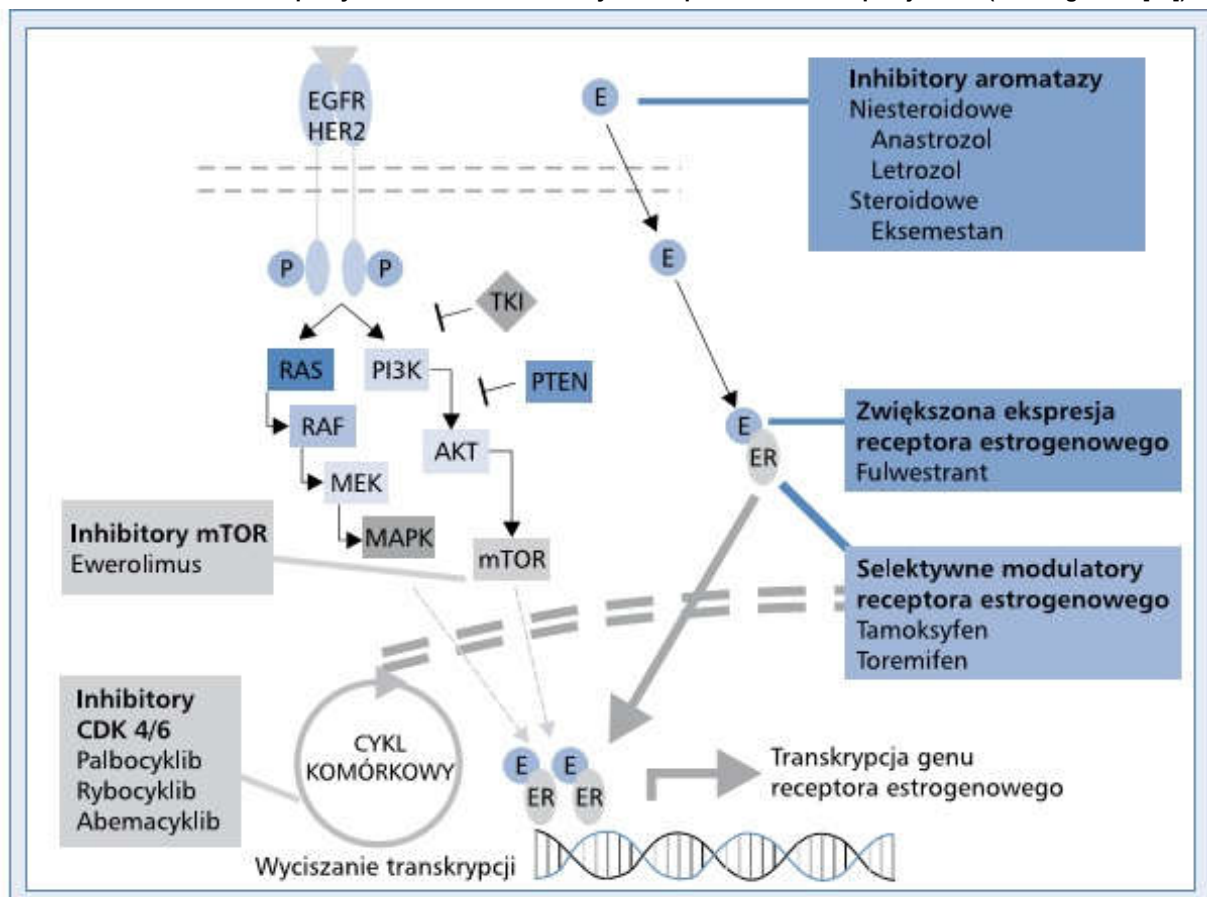
Istnieją mechanizmy powodujące, że hormonowrażliwy rak piersi przestaje być podatny na leczenie terapią hormonalną. Takim mechanizmem jest np. zwiększona aktywność kinazy mTOR lub aktywacja

szlaku CDK4/CDK6/E2F. Oba mechanizmy prowadzą do uniezależnienia komórek nowotworowych od sygnału receptorów hormonalnych. Wyeliminowanie tych mechanizmów jest możliwe przy użyciu leków ukierunkowanych. Lekiem, którego mechanizm odpowiedzialny jest za inhibicję kinazy mTOR jest ewerolimus. Z kolei hamowanie kinaz CDK4/6, które w dalszym etapie blokuje aktywację szlaku CDK4/CDK6/E2F możliwe jest dzięki zastosowaniu inhibitora kinazy zależnej od cyklin CDK4/6. Inhibitorem tego typu jest palbocyklib, abemacyklib oraz rybocyklib. Dokładne działanie przeciwnowotworowe rybocyklibu polega na zablokowaniu kinazy CDK4/6 co z kolei prowadzi do zatrzymania fosforylacji białka pRb i zatrzymania fazy G1 cyklu komórkowego i zmniejszenie podziałów komórek linii raka. Palbocyklib działa nieco odmiennie od rybocyklibu, odwracalnie blokuje on działanie kinazy CDK4/6 i uniemożliwia przejście komórek nowotworowych z fazy G1 do S. Abemacyklib pozostaje lekiem w fazie badawczo-rozwojowej. [66, 67]

Szlaki terapeutyczne i związane z nimi cele terapeutyczne raku piersi - zostały przedstawione poniżej raka piersi (Rysunek 2)

**Rysunek 2.**

Szlaki molekularne i cele terapeutyczne w hormonowrażliwym raku piersi bez nadekspresji HER2 (źródło grafiki: [67])



E – estrogen; ER – receptor estrogenowy; P – reszta fosforowa domeny wewnątrzkomórkowej receptora HER2;

### 3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad leczenia pacjentek w okresie pomenopauzalnym z hormonowrażliwym i HER2 negatywnym zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi zidentyfikowano i włączono do analizy 11 dokumentów wydanych przez 6 organizacji, zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii zaawansowanego raka piersi (Tabela 10).

**Tabela 10.** Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące zaawansowanego/przerzutowego raka piersi

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia dotyczące leczenia raka piersi	2013 (2014)	[4]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Konsensus dotyczący postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu zaawansowanego raka piersi	2016 (2017)	[68, 69]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zaawansowanym raku piersi	2009 (2014 i 2017)	[70, 71]
	Ocena skuteczności fulwestrantu w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi	2011	[72]
	Ocena skuteczności ewerolimusu z eksemestanem, po uprzednim endokrynnym leczeniu zaawansowanego raka piersi	2016	[73]
	Ocena skuteczności rybockiklibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu uprzednio nieleczonego HER2-ujemnego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego hormonowrażliwego raka piersi	2017*	[74]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Ocena skuteczności pa bocyklibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu uprzednio nieleczonego HER2-ujemnego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego hormonowrażliwego raka piersi	2017*	[75]
	Ocena skuteczności fulwestrantu w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi	2017 – prace są w toku	[76]
	Zalecenia dotyczące terapii endokrynnych dla pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HR+	2016	[77]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Zalecenia dotyczące leczenia raka piersi	2017	[78]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi	2016	[79]
Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO)			

\*Dokument w fazie konsultacji. Wersja finalna dokumentu nie została przedstawiona.

Według wszystkich odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, zalecaną terapią I linii leczenia zaawansowanego/przerzutowego raka piersi u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z ekspresją HR+ i HER2- jest hormonoterapia (HTH), realizowana najczęściej za pomocą inhibitorów aromatazy. [4, 68, 70, 71, 73, 77–79] Niektóre towarzystwa (PTOK, ASCO, AGO) preferują w I linii leczenia niesteroidowe IA (ns-IA), tj. letrozol i anastrozol. [4, 77, 78] Ponadto, wskazuje się także na możliwość zastosowania

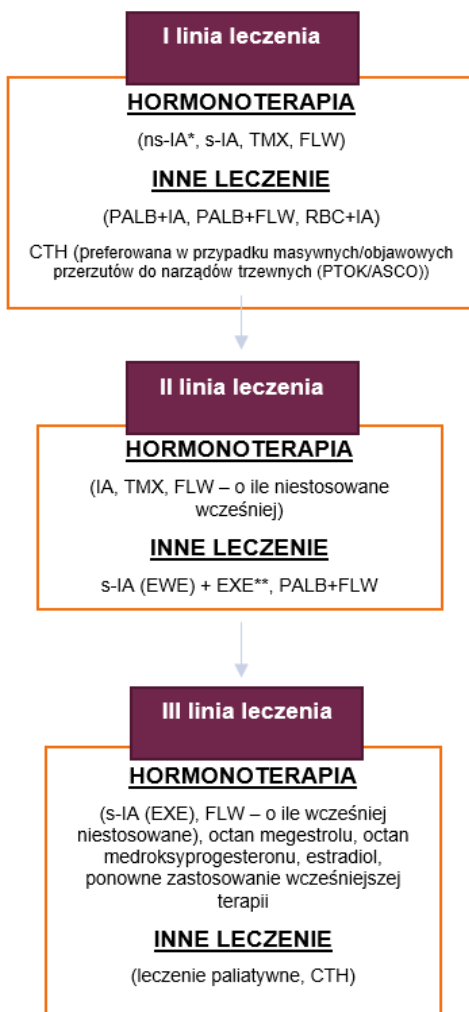


tamoksyfenu (selektywny modulator receptora estrogenowego) lub fulwestrantu (antagonista receptora estrogenowego). [4, 68, 77, 79, 80]. ESMO, NICE, ASCO, AGO, NCCN za opcję terapeutyczną do rozważenia w I linii uznają ponadto leczenie złożone z palbocyklibu (inhibitora kinazy 4/6 cyklinozależnej) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem. [68, 75, 77–79] Zgodnie z aktualnymi wytycznymi (ESMO 2016, ASCO 2016, NCCN 2017, AGO 2015), pacjentki po menopauzie z rakiem piersi ER+/HER2-, które mają późny nawrót po zastosowanej HTH, czyli te u których progresja choroby wystąpiła >12 miesięcy od zakończenia stosowania HTH można traktować jako pacjentki w I linii leczenia systemowego HTH. [68, 77–79]

Trzy spośród zidentyfikowanych wytycznych (ESMO, NICE, NCCN) przedstawiają zalecenia związane ze stosowaniem rybocyklibu. Fakt, że pozostałe wytyczne nie uwzględniają tego leku najprawdopodobniej wynika z faktu, iż wytyczne były przygotowywane przed rozpoczęciem procesu rejestracji tego leku. Amerykańskie wytyczne NCCN zalecają stosowanie inhibitora kinazy 4/6 cyklinozależnej (rybocyklibu) w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy tj. letrozolem (wysoka siła rekomendacji). [80] Rybocyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest również rekomendowany przez NICE (dokument w trakcie konsultacji), ale w przeciwieństwie do NCCN nie jest sprecyzowany konkretny inhibitor. [74] Z kolei w ramach aktualizacji wytycznych ESMO (2017 rok) w zaleceniach dotyczących leczenia I linii wskazuje się na inhibitor CDK4/6 (a więc także na rybocyklib) w skojarzeniu z IA [69].

Schematyczną ścieżkę leczenia pacjentek w okresie pomenopauzalnym z hormonowrażliwym (HR+), HER2 negatywnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi przedstawia Rysunek 3, natomiast szczegółowe zapisy poszczególnych wytycznych dotyczące leczenia I linii prezentuje Tabela 11.

**Rysunek 3.**  
**Schemat leczenia pacjentek w okresie pomenopauzalnym z hormonowrażliwym i HER2- (negatywnym), zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi**



\*Preferowane.

\*\*Terapia wskazywana po niepowodzeniu leczenia zastosowaniem ns-IA.

EWE – ewerolimus; EXE – eksemestan; FLW – fulwestrant; IA – inhibitory aromatazy; ns-IA – niesteroidowe inhibitory aromatazy; PALB – palbocyklib; s-IA – steroidowe inhibitory aromatazy; RBC – rybocyklib, TMX – tamoksifen,

Tabela 11.

Zalecenia postępowania terapeutycznego u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z hormonowrażliwym i HER2 negatywnym, zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi

Linia leczenia	Hormonoterapia	Inne leczenie	Terapie niezalecane
<b>Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne dotyczące raka piersi (PTOK 2013, aktualizacja 2014) [4]</b>			
I linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TMX</li> <li>• ns-IA (pacjentki z przeciwwskazaniami do TMX, w tym także po wcześniejszym leczeniu TMX)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CTH (w przypadku szybkiej progresji nowotworu z masywnym/objawowym zajęciem narządów mięszkowych, w przypadku przerzutów do OUN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HTH + CTH</li> </ul>
<b>Konsensus dotyczący postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu zaawansowanego raka piersi (ESMO 2016, aktualizacja ESMO 2017) [68, 69]</b>			
I linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IA (kat 1A*)</li> <li>• TMX (kat. 1A*)</li> <li>• FLW (kat. 1A*)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitor CDK4/6 + IA (pacjenci z późnym nawrotem)** (nie podano kategorii)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ns-IA + FLW (kat. 2B*)</li> <li>• HTH + CTH (kat. 1B*)</li> </ul>
<b>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zaawansowanym raku piersi; ocena skuteczności fulwestrantu (NICE) [70–72, 74, 75, 81]</b>			
I linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IA (w tym także w przypadku kobiet po wcześniejszym leczeniu TMX)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RBC + IA****</li> <li>• PALB + IA****</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FLW jako alternatywa dla IA u pacjentek z progresją w trakcie/po leczeniu adjuwantowym lub u pacjentek z progresją w trakcie terapii anty-estrogenowej</li> <li>• FLW w I linii leczenia (rekomendacja draftowa)<sup>a</sup></li> </ul>
<b>Zalecenia postępowania w raku piersi (NCCN 2017) [78]</b>			
I linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ns-IA (ANS, LTR)</li> <li>• s-IA (EXE)</li> <li>• TMX lub toremifen</li> <li>• FLW</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RBC + IA ((kat. 1*))</li> <li>• PALB + IA ((kat. 1*))</li> <li>• PALB + FLW (kat. 1*)</li> </ul>	x
<b>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi (AGO 2016) [79]</b>			
I linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ns-IA (kat 1A*)</li> <li>• TMX (kat. 1A*)</li> <li>• IA + FLW (kat 1B*)</li> <li>• FLW (kat 1B*)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PALB + IA (LTR(kat 1B*))</li> <li>• PALB + FLW (kat. 1B*)</li> <li>• EXE + EWE (kat. 1B*)</li> <li>• TMX + EWE (kat 2B*)</li> </ul>	x

Linia leczenia	Hormonoterapia	Inne leczenie	Terapie niezalecane
<b>Zalecenia dotyczące terapii endokrynnej u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HR+ (ASCO 2016) [77]</b>			
<b>I linia leczenia</b>	<p>Brak wcześniejszego leczenia adjuwantowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IA (preferowane ns-IA: LTR, ANS)</li> <li>• ns-IA + FLW</li> </ul> <p>Wcześniejsze leczenie adjuwantowe IA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ns-IA (gdy późny nawrót**)</li> </ul> <p>Wcześniejsze leczenie adjuwantowe TMX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ns-IA</li> <li>• FLW (gdy wczesny nawrót***)</li> <li>• ns-IA + FLW (gdy późny nawrót**, umiarkowana rekomendacja ze średnimi dowodami naukowymi)</li> <li>• TMX (gdy późny nawrót**)</li> </ul> <p>Wcześniejsze leczenie adjuwantowe IA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FLW</li> <li>• s-IA (gdy wczesny nawrót***)</li> <li>• ns-IA (gdy późny nawrót**)</li> <li>• TMX</li> </ul>	<p>CTH (w przypadku szybkiej progresji nowotworu z masywnym/objawowym zajęciem narządów miękkich, umiarkowana rekomendacja z silnymi dowodami naukowymi)</p> <p>Wcześniejsze leczenie adjuwantowe TMX, IA lub brak wcześniejszego leczenia adjuwantowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PALB + ns-IA (preferowana terapia I linii);</li> <li>Wcześniejsze leczenie adjuwantowe IA:</li> <li>• PALB + FLW,</li> <li>• IA + EWE (gdy wczesny nawrót***);</li> </ul>	<p>HTH + CTH (silna rekomendacja z silnymi dowodami naukowymi);</p>

ANS – anastrozol; EWE – ewerolimus; EXE – eksemestan; FLW – fulwestrant; IA – inhibitory aromatazy; LTR – letrozol, ns-IA – niesteroidowe inhibitory aromatazy; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PALB – palbocyklid; s-IA – steroidowe inhibitory aromatazy; RBC – rybocyklid, TMX – tamoksyfen,

\*Przedstawiono siłę rekomendacji o ile była zawarta w dokumencie źródłowym: oznaczenie kat 1. (NCCN) lub 1A (ESMO, AGO) oznacza silną rekomendację z wysokim poziomem dowodów naukowych; kat 1B (ESMO, AGO) oznacza silną rekomendację z umiarkowanymi dowodami naukowymi; kat 2B (ESMO., AGO) – słaba rekomendacja, z umiarkowanymi dowodami naukowymi;

\*\*Późny nawrót - >12 mies. od zastosowania terapii adjuwantowej. \*\*\*Wczesny nawrót ≤12 mies. od zastosowania terapii adjuwantowej.

\*\*\*\*Dokument w fazie konsultacji. Wersja finalna dokumentu nie została przedstawiona.

## 4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZYCH

### 4.1. Status rejestracyjny w Unii Europejskiej i w Polsce

Poniżej zestawiono status rejestracyjny terapii zalecanych w ramach przedstawionych powyżej wytycznych praktyki klinicznej (Rozdz. 2) w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HR+, HER2- (Tabela 12). Spośród przedstawionych poniżej leków, w I linii leczenia raka piersi zarejestrowane są letrozol oraz rybocyklib, a od niedawna także fulwestrant (lipiec 2017). Ponadto mogą być również stosowane palbocyklib, anastrozol i tamoksyfen, w przypadku których w ChPL nie sprecyzowano linii leczenia, co oznacza że mogą być stosowane u wszystkich pacjentek z zaawansowanym hormonowrażliwym rakiem piersi. Przy pozostałych lekach wskazanie rejestracyjne obejmuje leczenie po niepowodzeniu bądź progresji wcześniejszych linii (eksemestan, ewerolimus), lub leki nie są zarejestrowane w omawianym wskazaniu (octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu).

Tabela 12.  
Status rejestracyjny leków zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w terapii raka piersi HR+, HER2-

Produkt leczniczy <sup>a</sup>	Data pierwszej rejestracji	Wskazania rejestracyjne
<b>Rybocyklib</b>		
Kisqali	22.08.2017 [82]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie kobiet po menopauzie chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. hormone receptor positive, HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2) jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu [82]</li> </ul>
<b>Anastrozol</b>		
Anastrozol Bluefish, Anastrozol Dr. Max, Anastrozol medac, Anastrozol Teva, Ansyn, Apo Nastrol, Arimidex, Atrozol, Egiztrozol, Zolitrat	6.03.1998 [83]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego,</li> <li>Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. Skuteczność anastrozolu nie została potwierdzona u pacjentek z guzami bez receptora estrogenowego, chyba że obserwowano u nich odpowiedź kliniczną na wcześniejsze leczenie tamoksyfenem.</li> </ul>
<b>Eksemestan</b>		
Alvostan, Astexana, Etadron, Exemestane Fair-Med, Glandex, Symex	15.06.2010 [84]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie uzupełniające raka piersi u kobiet po menopauzie w przypadku inwazyjnego wczesnego raka piersi, w którego komórkach wykryto obecność receptorów estrogenowych, po 2–3 latach początkowego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem, Leczenie przypadków zaawansowanego raka piersi u kobiet w okresie naturalnego lub wywołanego leczeniem po menopauzie, u których choroba uległa postępowi mimo podawania leków anty-estrogenowych. Nie wykazano skuteczności podawania eksemestanu pacjentkom, u których w komórkach guza nie wykryto receptorów estrogenowych. [14, 84–88]</li> </ul>

Produkt leczniczy <sup>a</sup>	Data pierwszej rejestracji	Wskazania rejestracyjne
<b>Letrozol</b>		
<p><b>Letrozole Accord, Letrozole Bluefish, Aromek, Clarzole, Etruzil, Lametta, Letraxon, Letrozole Apotex, Letrozole Fair-Med Healthcare, Letrozolum Genthon, Lortanda, Lostar, Symletrol, Trozel</b></p>	<p>29.04.2004 [89, 90]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi posiadającego receptory hormonów, u kobiet po menopauzie.</li> <li>• Leczenie zaawansowanego nowotworu piersi u kobiet z naturalną lub sztucznie wywołaną menopauzą, które wcześniej leczone były lekami blokującymi receptory estrogenowe i u których nastąpił nawrót lub progresja choroby,</li> <li>• Leczenie uzupełniające u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania,</li> <li>• Przedłużenie leczenia uzupełniającego u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po zabiegu chirurgicznym i standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem. [16, 89–99]</li> <li>• Leczenie neoadjuwantowej HER-2 ujemnego raka piersi z dodatnim receptorem dla hormonów u kobiet po menopauzie, u których chemioterapia nie jest odpowiednim leczeniem, a natychmiastowa operacja nie jest wskazana. [16, 92–96, 98] Skuteczność leku nie została potwierdzona u kobiet z rakiem piersi nie posiadającym receptorów dla estrogenów [16, 89–99]</li> </ul>
<b>Ewerolimus</b>		
<p><b>Afinitor, Certican, Votubia,</b></p>	<p>17.01.2005 [66]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy,</li> <li>• Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów endokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym,</li> <li>• Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych (stopień G1 lub G2), hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego lub płuc u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym),</li> <li>• Leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego). [100]</li> </ul>
<b>Estradiol</b>		
<p><b>Novofem, Femoston, Divigel, Estraderm, Estradot, Estreva, Estrofem, Estrofen mite, Fem 7,</b></p>	<p>05.04.1994 [101]</p>	<p><u>Brak wskazania w terapii raka piersi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie w ramach hormonalnej terapii zastępczej, leczenie objawów spowodowanych niedoborem estrogenów u kobiet po menopauzie, u których upłynęło co najmniej 6 miesięcy od wystąpienia ostatniej miesiączki.</li> <li>• Profilaktyka osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań, a które nie tolerują innych leków stosowanych w profilaktyce osteoporozy lub, dla których są one przeciwwskazane. [101–105]</li> </ul>
<b>Fulwestrant</b>		
<p><b>Fulvestrant Sandoz, Faslodex,</b></p>	<p>10.03.2004 [22]</p>	<p>Leczenie raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniej nieleczonych terapią hormonalną, [106]</li> <li>• z nawrotem choroby podczas lub po zakończeniu leczenia uzupełniającego lekiem z grupy antyestrogenów lub, gdy nastąpiła progresja choroby podczas leczenia lekiem z grupy antyestrogenów. [106, 107]</li> </ul>
<b>Octan medroksyprogesteronu</b>		
<p><b>Provera</b></p>	<p>18.01.1993 [108]</p>	<p><u>Brak wskazania w terapii raka piersi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie wtórnego braku miesiączki,</li> <li>• Leczenie czynnościowego (bezowulacyjnego) krwawienia z macicy spowodowanego zaburzeniem równowagi hormonalnej,</li> <li>• Leczenie endometriozy (od łagodnej do umiarkowanej),</li> <li>• Przeciwdziałanie rozrostowi endometrium u kobiet przyjmujących estrogeny [108]</li> </ul>

Produkt leczniczy <sup>a</sup>	Data pierwszej rejestracji	Wskazania rejestracyjne
<b>Octan megestrolu</b>		
<b>Cachexan, Megace, Megalia, Megastril</b>	02.09.1999 [109]	<u>Brak wskazania w terapii raka piersi</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie braku łaknienia (anoreksji) lub utraty masy ciała będącej wynikiem choroby nowotworowej lub zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS) [109–112]</li> </ul>
<b>Palbocyklib</b>		
<b>Ibrance</b>	09.11.2016 [113]	Leczenie HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy,</li> <li>• w skojarzeniu z fulwestranem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii. [113]</li> </ul>
<b>Tamoksyfen</b>		
<b>Tamoxifen Ebewe, Tamoxifen Egis, Tamoxifen Sandoz</b>	08.08.1994 [114]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie uzupełniające po pierwotnej terapii raka piersi,</li> <li>• Leczenie zaawansowanego raka z przerzutami [114]</li> </ul>

a) Jeżeli lek jest zarejestrowany na terenie UE/Polski, to w kolumnie ujęto preparaty dostępne na terenie UE/Polski.

## 4.2. Status refundacyjny w Polsce

Leki stosowane w terapii raka piersi są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach:

- programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi”(ICD-10 C50),
- wykazu otwartego (załącznik A obwieszczenia refundacyjnego),
- katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia refundacyjnego). [115]

### Program lekowy B.9. „Leczenie raka piersi” (ICD-10 C50)

Program lekowy obejmuje wykorzystanie trastuzumabu w skojarzeniu z CTH oraz lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu pacjentek z rakiem piersi, u których występuje udokumentowana nadekspresja receptora HER2 lub amplifikacja genu HER2. [115]

### Leki aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) w ramach wykazu otwartego (załącznik A do obwieszczenia)

Poniżej zaprezentowano wykaz leków aktualnie refundowanych w Polsce ujętych w katalogu otwartym (Tabela 13) we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku. [115]

Tabela 13.

Leki ujęte w wykazie otwartym we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku [115]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak piersi	Kat dost.	OD	Kwota dopłaty pacjenta [zł]
<b>Anastrozol<sup>a</sup></b>	Anastrozol Bluefish			1,36
	Anastrozol medac			6,34
	Anastrozol Teva			3,63/4,76/0,00*
	Apo-Nastrozol	Rp.	Bezpłatny do limitu	15,53
	Arimidex			40,48
	Atrozol			6,35
	Egistrozol			8,90
<b>Eksemestan<sup>b</sup></b>	Etadron			17,91
	Glandex	Rp.	Bezpłatny do limitu	29,48
	Symex			17,01
<b>Goserelina<sup>c</sup></b>	Reseligo	Rp.	Ryczałt	3,20
	Zoladex			83,21
<b>Letrozol<sup>a</sup></b>	Aromek			0,00
	Clarzole			3,40
	Etruzil			8,90
	Lametta	Rp.	Bezpłatny do limitu	6,80
	Letrozole Bluefish			1,13
	Letrozole Apotex			5,21
	Lortanda			2,83
	Symletrol			0,00
<b>Leuprorelina<sup>c</sup></b>	Lucrin Depot	Rp.	Ryczałt	311,89
<b>Octan medroksy progesteronu<sup>c</sup></b>	Depo-Provera	Rp.	Ryczałt	3,20
<b>Octan megestrolu<sup>d</sup></b>	Cachexan	Rp.	Ryczałt	6,40
	Megace	Rp.	Ryczałt	6,40
	Megastril	Rp.	Ryczałt	6,40
	Megalia	Rp.	Ryczałt	10,93
<b>Tamoksyfen<sup>d</sup></b>	Tamoxifen Sandoz			0,00
	Nolvadex	Rp.	Bezpłatny do limitu	5,55
	Tamoxifen EGIS			0,00
	Tamoxifen-Ebewe			0,00

OD – odpłatność; \*Różne kwoty dopłaty dla preparatów różniących się kodem EAN.

a) Refundacja we wskazaniu: Nowotwory złośliwe rak piersi w II rzucie hormonoterapii, wczesny rak piersi i w I rzucie hormonoterapii.

b) Refundacja we wskazaniu: Nowotwory złośliwe - rak piersi w II rzucie hormonoterapii.

c) Refundacja we wskazaniu: Nowotwory złośliwe - rak piersi i rak trzonu macicy;

d) Refundacja we wskazaniu: Nowotwory złośliwe.



## Leki aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia)

Wykaz leków aktualnie refundowanych w Polsce ujętych w katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku zaprezentowano poniżej (Tabela 14). [115]

Tabela 14.

Leki ujęte w katalogu chemioterapia we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku [115]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak piersi	Kat dost.	OD
Cisplatyna	Cisplatin Teva	Lz.	B
	Cisplatin-Ebewe (0,5 mg/ml), Cisplatinum Accord	Rp.	B
	Cisplatin-Ebewe (1 mg/ml)	Rpz.	B
Cyklofosfamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu))	Lz	B
	Endoxan (tabletki)	Rp	B
Cytarabina	DepoCyte	Rpz	B
Docetaksel	Docetaxel-Ebewe, Docetaxel Accord	Rpz.	B
	Camitotic	Rp.	B
Doksorubicyna	Doxorubicin medac, Doxorubicin-Ebewe	Rp.	B
	Doxorubicinum Accord, Adriblastina PFS	Lz.	B
Doksorubicyna liposomalna	Myocet	Rpz.	B
Liposomalna doksorubicyna pegylowana	Caelyx	Rpz.	B
Epirubicyna	Epimedac, Episindan,	Rp	B
	Epirubicin Accord, Farmorubicin PFS, Epirubicin-Ebewe	Lz.	B
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	Rp.	B
	Etoposid Actavis, Etopozyd Accord	Lz.	B
Fluorouracyl	Fluorouracil Accord, Fluorouracil 5000 medac, 5 Fluorouracil-Ebewe	Rp.	B
Fulwestrant	Faslodex	Rp.	B
Gemcytabina	Gemsol, Gemcitabinum Accord, Gemcitabine Actavis, Gemcit,	Lz.	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz.	B
Kapecytabina	Symloa, Capecitabine Actavis, Capecitabine Glenmarck	Rp.	B
	Capecitabine Accord, Ecansya, Xeloda,	Rpz.	B
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Lz.	B
	Carboplatin-Ebewe	Rp.	B
Metotreksat	Metotrexat-Ebewe, Trexan	Rp.	B
Mitomycyna	Mitomycin Accord, Mitomycin C Kyowa	Rp.	B
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe	Rp.	B
	Paclitaxelum Accord, Sindaxel	Lz.	B
Tamoksyfen	Nolvadex, Tamoxifen EGIS,	Rp.	B

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak piersi	Kat dost.	OD
Winblastyna	Vinblastin-Richter	Rp.	B
Winkrystyna	Vincristine-Teva	Rp	B
	Vincristine Richter	Lz.	B
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinore bine Accord	Rp	B

Lz - stosowane wyłącznie w leczeniu zamkniętym; OD – odpłatność; B – bezpłatne dla pacjenta, Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz - wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

### 4.3. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania następujących leków:

- rybocyklib,
- palbocyklib,
- anastrozol,
- letrozol,
- eksemestan,
- fulwestrant,
- tamoksyfen,

stosowanych w terapii zaawansowanego (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) raka piersi. W tym celu przeszukano strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą (NICE, SMC, CADTH, PBAC oraz HAS). Podsumowanie wniosków z rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA przedstawiono poniżej (Tabela 15), natomiast szczegółowe ich opisy w Aneksie (Aneks A, Tabela 35).

#### Rybocyklib

Nie odnaleziono finalnych rekomendacji dotyczących stosowania rybocyklibu w populacji pacjentek w okresie pomenopauzalnym z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (HR+, HER2-). Brytyjska agencja NICE wstępnie pozytywnie odniosła się do finansowania rybocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (ale należy pamiętać, że nie jest to finalna rekomendacja, opublikowany dokument jest w trakcie konsultacji) w terapii uprzednio nieleczonego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (HR+, HER2-). [74]

#### Palbocyklib

Rekomendacje dotyczące finansowania palbocyklibu wydały 3 agencje HTA. Agencja CADTH pozytywnie odniosła się do finansowania palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z rakiem piersi (HR+, HER2-), które uprzednio nie stosowały leczenia systemowego w stadium zaawansowanej choroby. [116] Francuska HAS wydała pozytywną rekomendację dla pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi (HR+, HER2-) odnośnie do stosowania

palbocyklibu w skojarzeniu z IA (bez wskazania konkretnego preparatu) w I linii leczenia lub w skojarzeniu z fulwestrantem u pacjentek, które były uprzednio leczone hormonalnie. [117] Negatywną opinię dotyczącą palbocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (letrozol lub anastrozol) w I linii leczenia wydała agencja PBAC, a decyzję tą uargumentowała m. in. brakiem dokładnych danych o skuteczności palbocyklibu, znaczącą toksycznością oraz dobrą skutecznością i bezpieczeństwem innych dostępnych terapii stosowanych w ramach I i II liniowego leczenia w okresie pomenopauzalnym pacjentek z rakiem piersi (HR+, HER2-). [118] Polska agencja AOTMiT aktualnie prowadzi ocenę merytoryczną wniosku refundacyjnego dotyczącego finansowania palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach programu „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. [119] Agencje NICE oraz SMC są w trakcie oceny terapii palbocyklibem w skojarzeniu z IA w I linii oraz w skojarzeniu z fulwestrantem w populacji uprzednio leczonej HTH. Agencja NICE wstępnie wydała pozytywną rekomendację dotyczącą palbocyklibu w skojarzeniu z IA (opublikowany dokument jest w fazie konsultacji, brak wersji finalnej dokumentu), wstrzymuje się natomiast (na wniosek firmy Pfizer) z wydaniem opinii na temat finansowania terapii skojarzonej palbocyklibu z fulwestrantem u pacjentek uprzednio leczonych HTH do momentu wydania ostatecznej rekomendacji dotyczącej finansowania I linii terapii PALB + IA. [75, 120–122]

### **Anastrozol**

Agencje AOTMiT oraz NICE wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania anastrozolu u pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi (HR+). Rekomendacja AOTMiT dotyczyła I linii leczenia przy przeciwskazaniu do leczenia tamoksyfenem, natomiast rekomendacja NICE odnosiła się do pacjentek uprzednio nieleczonych HTH oraz chorych leczonych za pomocą tamoksyfenu. [71, 123] Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących anastrozolu wydanych przez pozostałe agencje HTA.

### **Letrozol**

Jedynie brytyjska NICE wydała rekomendację dotyczącą stosowania letrozolu. W rekomendacji tej pozytywnie zaopiniowano finansowanie letrozolu u pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi (HR+), uprzednio nieleczonych hormonoterapią lub leczonych uprzednio za pomocą tamoksyfenu. [71]

### **Eksemestan**

Agencje AOTMiT oraz PBAC wydały pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania eksemestanu w leczeniu zaawansowanego raka piersi (HR+) u kobiet po menopauzie, u których choroba ulega progresji po HTH (z grupy antyestrogenów). [124, 125] Pozostałe agencje również pozytywnie odniosły się do finansowania eksemestanu, ale w skojarzeniu z ewerolimusem w leczeniu pacjentek w okresie pomenopauzalnym z rakiem piersi (HR+, HER2-) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z zastosowaniem niesteroidowych IA. [73, 126–129] AOTMiT nie rekomenduje natomiast finansowania terapii skojarzonej ewerolimus + eksemestan u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi

bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowymi IA w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD 10 C50)”. [130]

### **Fulwestrant**

Fulwestrant otrzymał pozytywne rekomendacje od agencji SMC i HAS odnośnie finansowania terapii u pacjentek po menopauzie z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (HR+), u których wystąpił nawrót po hormonoterapii prowadzonej w ramach terapii adjuwantowej, lub u których doszło do progresji po wcześniejszej hormonoterapii (II linia leczenia systemowego). [131, 132] Brytyjska NICE negatywnie odniosła się do finansowania fulwestrantu ww. populacji. [72, 81]

W tym roku (11 września 2017 roku) NICE wydał wstępną negatywną opinię odnośnie stosowanie fulwestrantu w I linii terapii lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HR+, ale jak zaznaczono w dokumencie źródłowym nie jest to decyzja wiążąca, a ostateczne stanowisko agencji może ulec zmianie po odbywających się obecnie konsultacjach. [76] Agencja CADTH rozpatruje obecnie wnioski o finansowanie fulwestrantu u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z zaawansowanym lokalnie lub przerzutowym rakiem piersi (HR+, HER2-), bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, które nie otrzymywały wcześniej hormonoterapii (I linia leczenia). [133]

### **Tamoksyfen**

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania tamoksyfenu w populacji pacjentek w okresie pomenopauzalnym z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (HR+, HER2-).

Tabela 15.

Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w leczeniu pacjentek w okresie pomenopauzalnym z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (HR+, HER2-)

Substancja czynna	AOTMIT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS
Rybocyklib	x	PR <sup>a</sup> [74]	x	x	x	x
Palbocyklib	W toku [119]	PR/W toku <sup>b</sup> [75, 122]	W toku [120]	PR <sup>w</sup> (I linia) [116]	NR [118]	PR (I linia <sup>c</sup> / II linia <sup>d</sup> )
Anastrozol	PR (I linia) [123]	PR <sup>e</sup> [71]	x	x	PR [125]	x
Letrozol	x	PR <sup>f</sup> [71]	x	x	x	x
Eksemestan	PR (II linia) [124]	PR <sup>w</sup> (II linia) [73]	PR <sup>w</sup> (II linia) [126]	PR <sup>w</sup> (II linia) [127]	PR <sup>w</sup> (I linia) <sup>f</sup> [125] / (II linia) [128]	PR (II linia) [129]
	NR [130]					
Fulwestrant	x	NR [72]	PR <sup>w</sup> (II linia) [131]	W toku (I linia) [133]	x	PR (II linia) [132]
		W toku/NR <sup>g</sup> (I linia) [76]				
Tamoksyfen	x	x	x	x	x	x

NR – negatywna rekomendacja, PR – pozytywna rekomendacja; W – warunek finansowy; x – brak rekomendacji

a) Dokument w trakcie konsultacji (brak finalnej wersji).

b) Pozytywna rekomendacja dotycząca leczenia PALB + IA (dokument w trakcie konsultacji, brak wersji finalnej), w toku jest obecnie proces oceny PALB + FLW.

c) Pozytywna rekomendacja odnosząca się do leczenia PALB + IA pacjentek w okresie pomenopauzalnym z rakiem piersi (HR+/HER-) uprzednio nieleczonego.

d) Pozytywna rekomendacja odnosząca się do leczenia PALB + FLW pacjentek w okresie pomenopauzalnym z rakiem piersi (HR+/HER-) uprzednio leczonego HTH.

e) Pozytywna rekomendacja odnosząca się do leczenia pacjentek w okresie pomenopauzalnym z rakiem piersi (HR+) uprzednio nieleczonego hormonoterapią lub leczonego za pomocą TMX.

f) Po leczeniu z zastosowaniem TMX.

g) Wstępna rekomendacja, nie jest wiążąca. Ostateczna rekomendacja może ulec zmianie po trwających obecnie konsultacjach.

## 5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA

### Dane sprzedażowe

Na podstawie danych refundacyjnych ustalono, że najczęściej stosowanym preparatem w ramach HTH raka piersi jest tamoksyfen, którego udział rynkowy w 2016 roku oszacowano na 51%. Nieznacznie rzadziej wybierany były inhibitory aromatazy (Tabela 16). Uzyskane wyniki dotyczą całkowitej refundacji preparatów niezależnie od stadium zaawansowania oraz linii leczenia.

**Tabela 16.**  
Rozpowszechnienie preparatów IA stosowanych w ramach HTH w Polsce – wg sprawozdań NFZ (źródło: IKARPRO; www.ikarpro.pl) [134]

Lek	2016	01.07–07.2017
Letrozol	26%	29%
Anastrozol	22%	20%
Eksemestan	1%	1%
Inhibitory aromatazy ogółem	49%	50%
Tamoksyfen	51%	50%

### Badania kwestionariuszowe

Odnaleziono publikację Jagiełło-Gruszczyńska 2015, w której zaprezentowano wyniki badania kwestionariuszowego, przeprowadzonego z udziałem lekarzy z 19 ośrodków onkologicznych w Polsce. Celem badania było zebranie informacji dotyczących metod leczenia pacjentek z hormonowrażliwym (HR+) rakiem piersi (potwierdzenie obecności receptorów estrogenowych). Każdy z biorących udział w badaniu lekarzy został poproszony o wypełnienie od 10 do 30 kwestionariuszy dotyczących leczenia pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanych w 2009 roku lub później. [135]

W wyniku przeprowadzenia badania kwestionariuszowego otrzymano dane dotyczące 486 pacjentek (średnia wieku wynosiła 57 lat) z rozpoznaniem raka piersi (HR+), leczonych w latach 2009–2013. Spośród nich, 411 chorych miało zdiagnozowanego raka piersi w stadium I–IIIB, a 81 w stadium IV. Pacjentki otrzymywały następujące typy leczenia:

- leczenie neoadjuwantowe – 94 pacjentki,
- leczenie chirurgiczne – 311 pacjentek,
- leczenie raka przerzutowego (leczenie paliatywne) – 114 pacjentek. [135]

Ze względu na przedmiot niniejszej analizy poniżej przedstawiono dane dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych preparatów HTH w subpopulacji pacjentek leczonych HTH po operacji, a także z przerzutowym rakiem w ramach I linii terapii. W sumie zidentyfikowano 38 pacjentek spełniających leczone w ramach I linii terapii systemowej, z czego 42% otrzymywało TMX, 24% ANS, 18% LTR oraz 16% FLW (Tabela 17). Niezależnie od HTH pacjentki otrzymywały również inne rodzaje leczenia,

jak paliatywna RTH (46% pacjentek) czy bisfosfoniary (47%). Z uwagi na małą liczebność i brak reprezentatywności próby uzyskane wyniki obarczone są dużą niepewnością.

**Tabela 17.**  
**Leki stosowane w ramach hormonoterapii pooperacyjnej oraz w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi (Jagiello-Gruszfeld 2015) [135]**

Cecha	n/N (%)
<b>HTH pooperacyjna</b>	
TMX	61/94 (65%)
IA	15/94 (16%)
Sekwencja TAM/IA	9/94 (9%)
<b>I linia leczenia systemowego</b>	
TMX	16/38 (42%)
ANS	9/38 (24%)
LTR	7/38 (18%)
FLW	6/38 (16%)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

## 6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

### 6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa steroidowych i niesteroidowych IA (tj. letrozolu, anastrozolu i eksemestanu) stosowanych w I linii hormonoterapii zaawansowanego, hormonowrażliwego (HR+) raka piersi u kobiet po menopauzie.

### 6.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

Odnaleziono przegląd systematyczny (Riemsma 2010) ukierunkowany na porównanie 3 leków z grupy IA (tj. LTR, ANS i EXE) stosowanych w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi z HR+, niezależnie od statusu HER2, do którego zakwalifikowano 4 badania RCT (Tabela 19) umożliwiające dokonanie porównania IA:

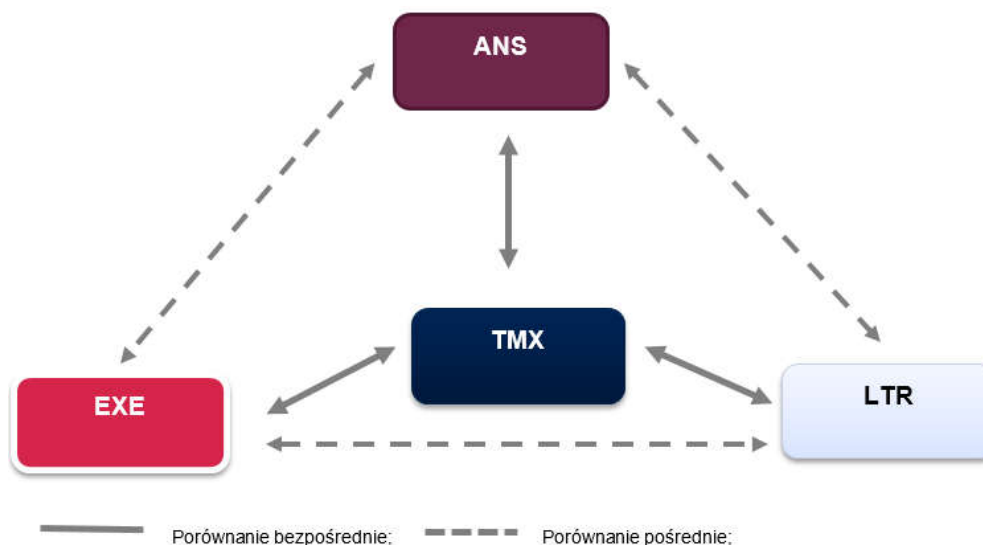
- bezpośredniego z TMX: TMX vs IA (LTR, ANS, EXE),
- pośredniego (metaanaliza sieciowa): poszczególnych (IA) pomiędzy sobą (Rysunek 4). [137]

Tabela 19.  
Badania włączone do przeglądu Riemsma 2010 [137]

Charakterystyka	Boneterre 2000	Nabholtz 2000	Paridaens 2008	PO25 2007
<b>Porównanie</b>	ANS vs TMX	ANS vs TMX	EXE vs TMX	LTR vs TMX
<b>Metodyka</b>	RCT, DB	RCT, DB	RCT, OL	RCT, DB
<b>N</b>	668	353	382	906
<b>Kryteria włączenia</b>	Pacjentki w okresie pomenopauzalnym z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, kwalifikujące się do terapii hormonalnej jako leczenia I linii. Wcześniejsza CTH adjuwantowa lub terapia hormonalna wczesnego raka piersi była dopuszczalna, ale niedozwolone było leczenie TMX w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Do badania włączano pacjentki z HR+ (ER i / lub PgRa) lub z nowotworami o nieznanym statusie receptora hormonalnego	Pacjentki w okresie pomenopauzalnym z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, kwalifikujące się do terapii hormonalnej jako leczenia I linii w ramach terapii zaawansowanego raka piersi. Wcześniejsza CTH adjuwantowa lub terapia hormonalna wczesnego raka piersi była dopuszczalna, ale niedozwolony TMX w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Do badania włączano pacjentki z HR+ (ER i / lub PgRa) lub z nowotworami o nieznanym statusie receptora hormonalnego	Pacjentki w okresie pomenopauzalnym z mierzalnym lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi. Wcześniejsza CTH adjuwantowa i/lub TMX były dopuszczalne. Dopuszczalny jeden cykl CTH w ramach leczenia raka zaawansowanego i niedopuszczalne wcześniejsze leczenie zaawansowanej choroby lekami hormonalnymi.	Pacjentki w okresie pomenopauzalnym z lokalnie zaawansowanym (niepodlegającym zabiegowi chirurgicznemu lub RTH) lub przerzutowym rakiem piersi. Do badania włączano pacjentki z HR+ (ER i / lub PgRa). Dopuszczalny 1 wcześniejszy cykl CTH w ramach leczenia choroby zaawansowanej, pod warunkiem wystąpienia progresji w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania

DB – badanie podwójnie zaślepienie, OL – badanie otwarte; RCT – badanie randomizowane,



**Rysunek 4.****Schemat metaanalizy sieciowej oraz porównania bezpośredniego przeprowadzonego w ramach przeglądu Riemsma 2010**

ANS – anastrozol; EXE – eksemestan; LTR – letrozol; TMX - tamoksyfen

**Skuteczność**

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazały, że różnice względem pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego (OS), a także przeżycia wolnego od progresji (PFS) między poszczególnymi IA (LTR, ANS, EXE) nie były istotne statystycznie (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
Porównanie skuteczności IA (OS i PFS) – wyniki metaanalizy sieciowej

Punkt końcowy	HR/RR [95%CI]		
	ANS vs LTR	EXE vs LTR	EXE vs ANS
<b>OS</b>	1,08 [0,87; 1,32]	1,18 [0,86; 1,61]	1,10 [0,79; 1,52]
<b>PFS</b>	1,22 [0,96; 1,54]	1,24 [0,95; 1,62]	1,02 [0,79; 1,35]
<b>ORR</b>	<b>1,68 [1,12; 2,52]</b>	0,96 [0,57; 1,62]	<b>0,57 [0,35; 0,95]</b>

**Bezpieczeństwo**

W ramach przeglądu Riemsma 2010 nie dokonano porównania występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy poszczególnymi lekami IA. Porównywano natomiast bezpieczeństwo każdego z IA względem TMX (Tabela 21).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu AE między TMX i LTR. Stosowanie TMX przyczyniało się do zwiększonego ryzyka występowania SAE w porównaniu z EXE, podczas gdy EXE zwiększało znamienne ryzyko występowania bólu stawów (RR = 2,33 [1,07; 5,11]). Wyniki jednego z badań wskazały na większe ryzyko wystąpienia AE ogółem i uderzeń gorąca w przypadku leczenia ANS w porównaniu z TMX (odpowiednio RR = 1,04 [1,00; 1,09]

oraz RR = 1,39 [1,03; 1,89]. Drugie badanie porównujące ANS z TMX nie wykazało istotnych statystycznie różnic względem bezpieczeństwa obu leków.

**Tabela 21.**  
Zdarzenia niepożądane dla porównania IA (LTR, ANS, EXE) vs TMX

Punkt końcowy	Porównanie (RR [95% CI])			
	ANS vs TMX (Boneterre 2000)	ANS vs TMX (Nabholtz 2000)	EXE vs TMX	LTR vs TMX
<b>AE ogółem</b>	<b>1,04 [1,00; 1,09]</b>	0,93 [0,85; 1,02]	bd	1,05 [0,80; 1,37]
<b>SAE ogółem</b>	0,94 [0,64; 1,38]	0,86 [0,61; 1,22]	<b>0,61 [0,38; 0,97]<sup>a</sup></b> 1,58 [0,87; 2,87] <sup>b</sup>	bd
<b>Ból stawów</b>	bd	bd	<b>2,33 [1,07; 5,11]</b>	1,07 [0,75; 1,54]
<b>Ból kości</b>	bd	bd	0,92 [0,60; 1,41]	1,05 [0,77; 1,45]
<b>Zaparcia</b>	bd	bd	0,65 [0,33; 1,29]	0,93 [0,61; 1,43]
<b>Zmęczenie</b>	bd	bd	1,01 [ [0,66; 1,55]	0,98 [0,67; 1,45]
<b>Uderzenia gorąca</b>	<b>1,39 [1,03; 1,89]</b>	1,04 [0,76; 1,42]	0,88 [0,58; 1,35]	1,17 [ 0,83; 1,64]
<b>Nudności</b>	<b>0,90 [0,66; 1,22]</b>	0,93 [0,63; 1,39]	0,84 [0,50; 1,43]	1,02 [0,72; 1,44]

a) Niehematologiczne AE stopnia 3–4.

b) Hematologiczne i laboratoryjne AE stopnia 3–4.

## Wnioski

Przedstawione powyżej wyniki porównania pośredniego pomiędzy poszczególnymi IA (ANS, LTR, EXE) wskazują, iż nie ma różnic w ich skuteczności. Na tej podstawie można sądzić, że w przypadku leków z grupy IA zachodzi tzw. „efekt klasy”.

## 7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorów

### 7.1. Rybocyklib

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej(kod ATC:L 01 XE 42). [82]

#### Mechanizm działania

Rybocyklib jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (ang. *cyclin-dependent kinase*, CDK) 4 i 6, powodując, że wartość ich 50% zahamowania (IC50) wynosi odpowiednio 0,01 (4,3 ng/ml) i 0,039  $\mu$ M (16,9 ng/ml) w badaniach biochemicznych. Wymienione kinazy są aktywowane po związaniu z D-cyklinami i odgrywają kluczową rolę w szlakach sygnałowych prowadzących do progresji cyklu komórkowego i proliferacji komórek. Kompleks cyklina D-CDK4/6 reguluje postęp cyklu komórkowego poprzez fosforylację białka retinoblastomy (ang. *retinoblastoma protein*, pRb). [82]

W warunkach *in vitro* rybocyklib zmniejszał fosforylację białka pRb prowadząc do zatrzymania fazy G1 cyklu komórkowego i zmniejszając proliferację linii komórkowych raka piersi. W warunkach *in vivo* monoterapia rybocyklibem prowadziła do regresji guza, co korelowało z zahamowaniem fosforylacji białka pRb. [82]

Badania *in vivo* wykorzystujące model heteroprzeszczepu raka piersi z receptorami estrogenowymi pochodzącego od pacjentów, z leczeniem skojarzonym rybocyklibem i lekami antyestrogenowymi (tj. letrozolem) prowadziły do większego zahamowania wzrostu guza z podtrzymaniem regresji guza i opóźnieniem jego ponownego wzrostu po zaprzestaniu podawania leków w porównaniu ze stosowaniem każdej z tych substancji osobno. [82]

W przypadku badań panelu linii komórkowych raka piersi o znanym statusie receptorów estrogenowych, rybocyklib okazał się bardziej skuteczny w liniach komórek raka piersi z receptorami estrogenowymi niż w liniach bez receptorów estrogenowych. [82]

#### Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane 200 mg. Jasnoszarawo-fioletowe, bez rowka dzielącego, okrągłe, tabletki z obłymi, ściętymi krawędziami (przybliżona średnica: 11,1 mm), z wytłoczonym napisem „RIC” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie tabletki. Każda tabletką powlekana zawiera bursztynian rybocyklibu, odpowiadający 200 mg rybocyklibu. Każda tabletką powlekana zawiera 0,344 mg lecytyny sojowej.

## **Wskazania do stosowania**

Rybocyklib (produkt leczniczy Kisqali) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. *hormone receptor positive*, HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu. [82]

## **Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie rybocyklibem (produktem leczniczym Kisqali) powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. [82]

Zalecana dawka wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. [82]

Produkt Kisqali należy stosować w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg lub innym inhibitorem aromatazy. Inhibitor aromatazy należy przyjmować doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez cały 28-dniowy cykl. [82]

Produkt Kisqali można przyjmować z pokarmem lub bez. Należy zachęcać pacjentów do przyjmowania dawki produktu o mniej więcej tej samej porze każdego dnia, najlepiej rano. Jeżeli pacjent zwymiotuje po przyjęciu produktu lub nie przyjmie dawki produktu, nie należy przyjmować dodatkowej dawki produktu tego dnia. Należy przyjąć kolejną przewidzianą dawkę produktu o zwykłej porze. [82]

## **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na orzeszki ziemne, soję lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [82]

## **Zdarzenia niepożądane**

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych rybocyklibem w ramach badania klinicznego III fazy przedstawiono poniżej (Tabela 23).

**Tabela 22.****Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych rybocyklibem badaniu klinicznym III fazy [82]**

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
zakażenia układu moczowego, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia, zmniejszony apetyt, ból głowy, bezsenność, duszność, nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, łysienie, wysypka <sup>a</sup> , świąd, ból pleców, uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, osłabienie, gorączka, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby <sup>b</sup>	małopłytkowość, gorączka neutropeniczna, hipokalcemia, hipokaliemia, hipofosfatemia, nasilone łzawienie, suchość oka, omdlenie, krwawienie z nosa, zaburzenia smaku, niestrawność, hepatotoksyczność <sup>c</sup> , rumień, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym

a) Wysypka: wysypka grudkowo-plamkowa.

b) Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby: zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

c) Hepatotoksyczność: uszkodzenie komórek wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby, hepatotoksyczność, niewydolność wątroby (jeden przypadek, który nie spowodował zgonu), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (jeden przypadek).

### Status rejestracyjny

Rybocyklib (produkt leczniczy Kisqali®, podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited.) otrzymał w dniu 22 sierpnia 2017 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. [138]

### Status refundacyjny

Rybocyklib nie jest obecnie refundowany w Polsce.

### Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Jedynym dostępnym preparatem rybocyklibu w Polsce jest Kisqali®, którego wytwórcą jest Novartis Europharm Limited. [82]

## 7.2. Letrozol

### Grupa farmakoterapeutyczna

Leczenie endokrynologiczne. Antagonista hormonów i leki powiązane: inhibitor aromatazy (kod ATC: L 02 BG 04) [93, 94]

### Mechanizm działania

Zahamowanie stymulacji rozrostu guza przez estrogeny ma podstawowe znaczenie w 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. Zatrzymanie biosyntezy estrogenów w tkankach

obwodowych i w samej tkance nowotworowej można dlatego osiągnąć przez wybiórcze zahamowanie. [1–8]

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym aromatazę poprzez kompetencyjne wiązanie się z hemem cytochromu P450 aromatazy prowadząc do zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których jest obecny. [89–91, 93, 94, 96, 99, 139]

### **Postać farmaceutyczna**

Tabletki powlekane, białe, żółte lub zielone okrągłe dwuwypukłe, soczewkowate. Każda tabletką powlekana zawiera 2,5 mg letrozolu. Każda tabletką powlekana zawiera 40 mg, 58,4 mg, 59,85 mg, 61,5 mg lub 68 mg laktozy. [89–91, 93, 94, 96, 99, 139]

### **Wskazania do stosowania**

- leczenie uzupełniające kobiet po menopauzie we wczesnym stadium inwazyjnego hormonozależnego raka piersi,
- 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, [89–91, 93, 94, 96, 99, 139]
- 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. [90, 93, 94, 96, 139]

Nie wykazano skuteczności u pacjentek z rakiem piersi bez receptorów dla hormonów. [89–91, 93, 94, 96, 99, 139]

### **Dawkowanie i sposób podawania**

Zalecana dawka letrozolu u dorosłych to 2,5 mg raz na dobę. Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentek w podeszłym wieku. [89–91, 93, 94, 96, 99, 139]

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami leczenie letrozolem (produkt leczniczy Lortanda, LetrozoleBluefish, Symletrol) należy prowadzić do czasu wystąpienia progresji procesu nowotworowego). [89–91, 93, 94, 96, 99, 139]

## Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- kobiety przed menopauzą,
- ciąża,
- karmienie piersią,
- ciężka niewydolność wątroby,
- przedoperacyjna terapia letrozolem u pacjentek z nieznanym lub negatywnym statusem receptorowym (produkt leczniczy Lametta). [89–91, 93, 94, 96, 99, 139]

## Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych letrozolem przedstawiono poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych letrozolem w ramach badań klinicznych [89–91, 93, 94, 96, 99, 139]**

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
hipercholesterolemia, uderzenia gorąca, zwiększona potliwość, bóle stawów, uczucie zmęczenia (w tym astenia złe samopoczucie ogólne),	jadłowstręt, wzmożony apetyt, depresja, bóle głowy, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, nudności, niestrawność <sup>a</sup> , zaparcia, ból brzucha, biegunka, wymioty, łysienie, wysypka (w tym wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka przypominająca zmiany łuszczykowe i pęcherzykowa), suchość skóry, zwiększona potliwość <sup>b</sup> ból mięśni, bóle kości <sup>a</sup> , osteoporoza, złamania kości, krwawienia z dróg rodnych, uczucie zmęczenia (w tym astenia złe samopoczucie ogólne) <sup>b</sup> , obrzęk obwodowy, zwiększenie masy ciała, złe smopoczucie, hipercholesterolemia <sup>c</sup>

a) Zdarzenia niepożądane zgłaszane tylko w leczeniu nowotworów z przerzutami (produkty lecznicze Sylmetrol, Letrozole Bluefish, Lortanda, Etruzil.

b) Produkty lecznicze Lametta.

c) Produkt leczniczy Clarzole, Aromek.

## Status rejestracyjny

Letrozol (produkty lecznicze Aromek, podmiot odpowiedzialny Celon Pharma Sp. z o.o. oraz Lametta podmiot odpowiedzialny Vipfarm S.A.) otrzymały w dniu 29 kwietnia 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało ostatnio przedłużone 21 maja 2008 roku (produkt leczniczy Lametta) oraz 28 października 2008 roku (produkt leczniczy Lametta). [89, 90]

## Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 roku, produkty lecznicze Aromek, Clarzole, Etruzil, Lametta, Lortanda, Letrozol Bluefish, Letrozole Apotex i Sylmetrol są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia). [115]

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 24.  
Preparaty letrozolu dostępne w Polsce [140]

Preparat	Wytwórca
Aromek	Celon Pharma Sp. z o.o.
Clarzole	S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
Etruzil	Synthon B.V.; Synthon Hispania S.L. Rottendorf Pharma GmbH Egis Pharmaceuticals PLC
Lametta	Vipharm S.A.
Letraxon	Pharmadox Healthcare LTd.
Letrozole Accord	Cemelog BRS Ltd.; Astron Healthcare Limited
Letrozole Apotex	Apotex Nederland B.V.
Letrozole Bluefish	Bluefish Pharmaceuticals AB
Letrozole Fair-Med Healthcare	EirGen Pharma Limited Genepharm S.A. Pharmadox Healthcare Ltd.
Letrozolum Genthon	Synthon B.V. ;Synthon Hispania S.L.; Rottendorf Pharma GmbH; Industria Quimica y; Farmaceutica VIR S.A.
Lostar	Synthon B.V.; Synthon Hispania S.L.; Rottendorf Pharma GmbH
Lortanda	Krka, d.d.; Novo mesto Tad Pharma GmbH
Symletrol	Haupt Pharma Muenster GmbH; SymPhar Sp. z o.o
Trozol	EirGen Pharma Limited Genepharm S.A. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

### 7.3. Anastrozol

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Inhibitory enzymów/inhibitory aromatazy (kod ATC: L 02 B G 03) [15, 141–144]

#### Mechanizm działania

Anastrozol jest silnym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest głównie wytwarzany w tkankach obwodowych w wyniku przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron jest następnie przekształcany w estradiol. Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi korzystne działanie wywołuje zmniejszenie stężenia krążącego estradiolu. [15, 141–144]

Stosując bardzo czuły test stwierdzono, że u kobiet po menopauzie stosowanie anastrozolu w dawce 1 mg na dobę powoduje zahamowanie wytwarzania estradiolu o ponad 80%. [15, 141–144]

Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej. Anastrozol podawany w dawce do 10 mg na dobę nie wpływa na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu mierzone



przed lub po standardowym teście prowokacyjnym ACTH. Dlatego nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów. [15, 141–144]

### **Postać farmaceutyczna**

Tabletki powlekane. Białe lub żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe. Każda tabletkę zawiera 1 mg anastrozolu. [15, 141–143]

Substancje pomocnicze: każda tabletkę zawiera laktozę (75, 87, 90, 92, lub 93 mg laktozy). [15, 141–144]

### **Wskazania do stosowania**

- leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego,
- leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. Skuteczność anastrozolu nie została potwierdzona u pacjentek z guzami bez receptora estrogenowego, chyba że obserwowano u nich odpowiedź kliniczną na wcześniejsze leczenie tamoksyfenem. [141, 143]

### **Dawkowanie i sposób podawania**

Jedna tabletkę powlekana (1 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę. [15, 141–144]

### **Przeciwwskazania**

- okres przed menopauzą,
- ciąża lub karmienie piersią,
- nadwrażliwość na anastrozol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jednoczesne leczenie zawierające estrogeny, ponieważ mogą one przeciwdziałać farmakologicznemu działaniu anastrozolu,
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min),
- umiarkowana lub ciężka choroba wątroby,
- jednoczesne leczenie tamoksyfenem [15, 141–143]

### **Zdarzenia niepożądane**

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych anastrozolem przedstawiono poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych anastrozolem [15, 141–144]**

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
ból głowy (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), uderzenia gorąca (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), nudności (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), wysypka (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), bóle i sztywność stawów, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu, zapalenie stawów, osłabienie (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu)	senność (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), zespół cieśni nadgarstka, biegunka (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), wymioty (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej i asparaginowej, ścieńczenie włosów (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), reakcje alergiczne, ból kości, suchość pochwy (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), krwawienia z pochwy (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu),

### Status rejestracyjny

Anastrozol (produkt leczniczy Arimidex, podmiot odpowiedzialny AstraZeneca Ltd.) otrzymał w dniu 6 marca 1998 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Rzeczypospolitej Polski, które zostało (ostatnio) przedłużone 31 lipca 2007 roku. [83]

### Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku, produkty lecznicze Anastrozol Bluefish, Anastrozol medac, Anastrozol Teva, Apo-Nastrol, Arimidex, Atrozol, Egistrozol są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia). [115]

### Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 26.

**Preparaty anastrozolu dostępne w Polsce [140]**

Preparat	Wytwórca
Anastrozol Bluefish	Bluefish Pharmaceuticals AB
Anastrozol Dr. Max	J. Uriach y Compania S.A.
Anastrozol medac	Haupt Pharma Muenster GmbH; Siegfried Generis Malta Ltd; medac Gesellschaft fuer klinische Specialpraeparate mbH
Anastrozol Teva	Teva UK Ltd.; Pharmachemie B.V.; Teva Sante SA; Teva Pharmaceutical Works; Private Limited Company; Ivax Pharmaceuticals, s.r.o.; Merckle GmbH
Ansyn	Synthon B.V; Synthon Hispania S.L.
Apo-Nastrol	Doppel Farmaceutici S.r.l.; Genepharm S.A.
Arimidex	AstraZeneca UK Ltd.
Atrozol	Vipharm S.A.
Egistrozol	Synthon B.V.; Synthon Hispania S.L. Egis Pharmaceuticals PLC
Zolitrat	Remedica Ltd

## 7.4. Eksemestan

### Grupa farmakoterapeutyczna

Steroidowy inhibitor aromatazy (kod ATC: L 02 BG 06). [86, 87]

### Mechanizm działania

Eksemestan jest nieodwracalnym steroidowym inhibitorem aromatazy, zbliżonym strukturalnie do naturalnie występującego androstendionu. U kobiet po menopauzie estrogeny są wytwarzane głównie w tkankach obwodowych z androgenów w wyniku ich konwersji z udziałem enzymu aromatazy. Zmniejszenie stężenia estrogenów przez hamowanie aromatazy, stanowi skuteczny i wybiórczy sposób leczenia hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie. U kobiet po menopauzie eksemestan podany doustnie już od dawki 5 mg istotnie zmniejsza stężenie estrogenów w surowicy, powodując maksymalną supresję (>90%) po podaniu w dawce 10–25 mg. W organizmie kobiet po menopauzie z rakiem piersi, leczonych dawką 25 mg na dobę całkowita aromatyzacja uległa zmniejszeniu o 98%. [85–87]

### Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana. Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg eksemestanu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: mannitol 90, 40 mg. [85–87]

Okrągłe, obustronne wypukłe tabletki powlekane koloru białego lub prawie białego. [85–87]

### Wskazania do stosowania

- leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie z inwazyjnym wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów estrogenowych po 2–3 latach początkowego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem,
- leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet w okresie naturalnego lub wywołanego leczeniem stanu po menopauzie, u których choroba uległa postępowi po zastosowaniu terapii antyestrogenowej. Nie wykazano skuteczności eksemestanu u pacjentek, u których nie wykryto receptorów estrogenowych w komórkach guza. [86, 87]

### Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka eksemestanu to jedna tabletka 25 mg raz na dobę przyjmowana po posiłku. U pacjentek z wczesnym rakiem piersi leczenie eksemestanem należy prowadzić tak, by łączny czas hormonalnego leczenia skojarzonego (tamoksyfen a następnie eksemestan) wynosił 5 lat, bądź też zakończyć je wcześniej, jeżeli dojdzie do nawrotu guza. [85–87]

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi leczenie eksemestanem należy kontynuować do czasu stwierdzenia wyraźnej progresji guza. [85–87]

### Przeciwwskazania

- okres przed menopauzą,
- ciąża lub karmienie piersią,
- nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników. [86, 87]

### Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych eksemestanem przedstawiono poniżej (Tabela 27).

Tabela 27.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych eksemestanem w ramach badań klinicznych [85–87]**

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
bezsenność, bóle głowy, uderzenia gorąca, nudności, zwiększona potliwość, bóle stawów i bóle mięśniowo-szkieletowe, uczucie nadmiernego zmęczenia	jadłowstręt, depresja, zawroty głowy, zespół cieśni kanału nadgarstka, parestezje, bóle brzucha, wymioty, zaparcia, dyspepsja, biegunka, wysypka, łysienie, pokrzywka, świąd, osteoporoza, złamania kości, ból, obrzęki obwodowe

### Status rejestracyjny

Eksemestan (produkt leczniczy Astexana, podmiot odpowiedzialny Vipha S.A) otrzymał w dniu 15 czerwca 2010 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. [84]

### Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku, produkty lecznicze Etadron, Glandex i Symex są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia). [115]

### Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 28.

**Preparaty eksemestanu dostępne w Polsce [140]**

Preparat	Wytwórca
Alvostan	EirGen Pharma Limited
Astexana	EirGen Pharma Limited
Etadron	Krka, d.d., Nove mesto

Preparat	Wytwórca
Exemestane Fair-Med. Healthcare	EirGen Pharma Limited Siegfried Generics (Malta) Ltd. Pharmadox Healthcare Ltd.
Glandex	EirGen Pharma Limited; Sigfried Generics Ltd.
Symex	Remedica LTd; SymPhar Sp.z.o.o.

## 7.5. Tamoksyfen

### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, antyestrogeny (Kod ATC: L 02 BA 01) [114, 145]

### Mechanizm działania

Tamoksyfen hamuje konkurencyjnie wiązanie estrogenów z receptorami hormonalnymi w cytoplazmie, w wyniku czego ogranicza podziały komórkowe w tkankach zależnych od estrogenów. W przerzutowym raku piersi pełna lub częściowa remisja, zwłaszcza w przerzutach do tkanek miękkich i kości, występuje w około 50-60% przypadków, jeśli w tkance nowotworowej znajdują się receptory estrogenowe, i tylko w około 10% przypadków, gdy brak tych receptorów. U kobiet z guzami z dodatnimi receptorami estrogenowymi lub guzami z nieznanym statusem receptorów, które otrzymały leczenie uzupełniające tamoksyfenem, stwierdzono znacznie mniej nawrotów i zwiększony odsetek 10-letniego przeżycia; 5-letnie leczenie dawało znacznie lepszy skutek niż leczenie przez 1 rok lub 2 lata. To korzystne działanie prawdopodobnie nie zależy od wieku pacjentki, jej statusu menopauzalnego ani od dawki tamoksyfenu czy dodatkowej chemioterapii. [114]

### Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana [114, 145–147]

Jedna tabletka powlekana zawiera 30,4 mg tamoksyfenu cytrynianu, co odpowiada 20 mg tamoksyfenu [114, 146, 147] Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 tabletka zawiera 144,4 mg laktozy jednowodnej [114] lub 1 tabletka zawiera 216,4 mg laktozy. [146]

Jedna tabletka zawiera 10 mg tamoksyfenu (*Tamoxifenum*). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 69,9 mg laktozy jednowodnej. Jedna tabletka zawiera 20 mg tamoksyfenu (*Tamoxifenum*). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 139,2 mg laktozy jednowodnej. [145]

Białe lub szarawo-białe, okrągłe, płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami, bezwonne lub prawie bezwonne z napisem „ZT20” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Powierzchnia do przełamania jest biała lub szarawo-biała. [146]

Białe, gładkie, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z rowkiem podziału po jednej stronie. [114]

### Wskazania do stosowania

- leczenie uzupełniające po pierwotnej terapii raka piersi,
- leczenie zaawansowanego raka piersi z przerzutami,
- leczenie raka piersi. [114, 145–147]

### Dawkowanie i sposób podawania

Zwykle stosowana dawka dobową tamoksifenu wynosi 20–40 mg. Dawka 20 mg jest zazwyczaj wystarczająca. [114, 145–147]

Czas leczenia ustalany jest indywidualnie i zależy od ciężkości i przebiegu choroby. [145]

### Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na tamoksyfen lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża, [114, 145–147]
- ciężka małopłytkowość, leukopenia lub hiperkalcemia. [114, 145]

### Zdarzenie niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych tamoksyfenem przedstawiono poniżej (Tabela 29).

**Tabela 29.**

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane zaobserwowane po zastosowaniu tamoksifenu w ramach badań klinicznych [114, 145–147]**

Bardzo często (≥10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zatrzymanie płynów, nudności, wysypka skórna (w tym rzadko rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona), upławy, nieregularne cykle miesiączkowe aż do całkowitego zahamowania miesiączkowania u pacjentek przed menopauzą, krwawienie z dróg rodnych, uderzenia gorąca, (częściowo w wyn ku przeciwestrogenowego działania tamoksifenu), zmęczenie	przemijająca niedokrwistość, hiperkalcemia u pacjentek z przerzutami do kości, zwłaszcza na początku leczenia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, oszłomienie, ból głowy, zaburzenia widzenia, tylko częściowo odwracalne, spowodowane zaćmą, zmętnieniem rogówki i (lub) retinopatią (ryzyko zaćmy zwiększa się wraz z długością leczenia tamoksyfenem), incydenty niedokrwienia mózgu, kurcze nóg, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych i zator tętnicy płucnej, zwłaszcza w terapii skojarzonej z chemioterapeutykami, wymioty, zaparcia, biegunka, zmiany aktywności enzymów wątrobowych, stłuszczenie wątroby, łysienie, reakcje nadwrażliwości, w tym rzadko obrzęk naczynioruchowy, ból mięśni, świąd sromu, mięśniaki macicy, proliferacyjne zmiany endometrium (neoplazja, hiperplazja, i polipy endometrium, rzadko endometrioza), w początkowym okresie leczenia ból kości i ból w okolicy tkanki objętej chorobą

## Status rejestracyjny

Tamoksyfen (produkt leczniczy Nolvadex, podmiot odpowiedzialny AstraZenca UK Ltd) otrzymał w dniu 28 lipca 1992 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski, które zostało ostatnio przedłużone 30 czerwca 2009 roku. [147]

## Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku, produkty lecznicze Nolvadex, Tamoxifen Sandoz, Tamoxifen-Ebewe, Tamoxifen EGIS są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia), produkty lecznicze Nolvadex oraz Tamoxifen EGIS są refundowane również w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia). [115]

**Tabela 30.**  
**Preparaty tamoksyfenu dostępne w Polsce [140]**

Preparat	Wytwórca
Nolvadex D	AstraZenca UK Ltd.
Tamoxifen-Ebewe 20	Ebewe Pharma Ges. m.b. H Nfg. KG; Salutas Pharma GmbH; Lek Pharmaceuticals d.d
Tamoxifen-Egis	Egis Pharmaceuticals PLC
Tamoxifen Sandoz	Salutas Pharma GmbH

## 8. ANALIZA KOSZTÓW

### 8.1. Dawkowanie

Dawkowanie leków stosowanych w ramach hormonoterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi określono na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych oraz badań klinicznych. Szczegóły zaprezentowano poniżej (Tabela 31).

**Tabela 31.**  
Dawkowanie opcji terapeutycznych stosowanych w zaawansowanym raku piersi

Lek	Sposób dawkowania	Źródło
<b>Letrozol</b>	2,5 mg <i>p.o.</i> raz na dobę, u pacjentek z zaawansowanym rakiem lub z przerzutami raka podawanie letrozolu należy kontynuować aż do czasu ewidentnej progresji guza (nieprzerwalnie przez cały 28-dniowy cykl leczenia skojarzonego z RBC)	ChPL Clarzole, ChPL Etruzil, ChPL Lametta, ChPL Letrozole Accord, ChPL Letrozole Apotex, ChPL Lortanda, ChPL Symletrol [16, 90, 93, 94, 96, 99, 139]
<b>Anastrozol</b>	1 mg <i>p.o.</i> raz na dobę, brak informacji o długości leczenia	ChPL Anastrozol Bluefish, ChPL Anastrozol medac, ChPL Egistrozol, ChPL Teva, ChPL Atrozol, ChPL Arimidex [15, 83, 141, 142, 144, 148]
<b>Eksemestan</b>	25 mg <i>p.o.</i> raz na dobę po posiłku, u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi podawanie eksemestanu należy kontynuować do czasu stwierdzenia wyraźnej progresji guza	ChPL Alvostan, ChPL Astexana, ChPL Etadron, ChPL Exemestane Fair-Med, ChPL Glandex, ChPL Symex [14, 84–88]
<b>Tamoksyfen</b>	20 mg <i>p.o.</i> raz na dobę, czas leczenia ustalany jest indywidualnie i zależy od ciężkości i przebiegu choroby	ChPL Tamoxifen Ebewe 20, ChPL Tamoxifen EGIS, ChPL Tamoxifen Sandoz, ChPL Nolvadex, badanie PO25 [114, 145–147, 149]

### 8.2. Ceny leków

Ceny leków refundowanych, stosowanych w ramach hormonoterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi katalogu A. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”, dlatego ich ceny ustalono w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od 1 listopada 2017 roku (Tabela 32). [115]

**Tabela 32.**  
Ceny opcji terapeutycznych stosowanych w zaawansowanym raku piersi [zł]

Lek	Produkt leczniczy	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	
<b>Anastrozol</b>	Anastrozol Bluefish	45,36	56,79	55,43	1,36	
	Anastrozol medac	50,10	61,77	55,43	6,34	
	Anastrozol Teva*		47,52	59,06	55,43	3,63
			48,60	60,19	55,43	4,76
			37,80	48,85	48,85	0,00
			41,04	52,25	52,25	0,00
		Apo Nastrozol	58,86	70,96	55,43	15,53
		Arimidex	82,62	95,91	55,43	40,48



Lek	Produkt leczniczy	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	
Eksemestan	Atrozol	50,11	61,78	55,43	6,35	
	Egistrozol	52,54	64,33	55,43	8,90	
	Etadron	64,58	77,30	59,39	17,91	
	Glandex	75,60	88,87	59,39	29,48	
	Symex	63,72	76,40	59,39	17,01	
	Aromek	47,52	59,39	59,39	0,00	
	Clarzole*		50,76	62,79	59,39	3,40
			50,76	62,79	59,39	3,40
	Letrozol	Etruzil	56,00	68,29	59,39	8,90
		Lametta	54,00	66,19	59,39	6,80
Letrozole Bluefish		48,60	60,52	59,39	1,13	
Letrozole Apotex		52,49	64,60	59,39	5,21	
Lortanda		50,22	62,22	59,39	2,83	
Symletrol		47,41	59,27	59,27	0,00	
Tamoksyfen	Tamoxifen Sandoz	9,83	13,91	13,91	0,00	
	Nolvadex D	15,24	19,58	14,03	5,55	
	Tamoxifen EGIS	9,94	14,03	14,03	0,00	
	Tamoxifen Ebewe 20	9,94	14,03	14,03	0,00	

Źródło danych: Obwieszczenie MZ [115]

\*Produkty lecznicze różniące się kodem EAN.

### 8.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych

Miesięczne koszty hormonoterapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- oszacowano na podstawie ustalonego dawkowania (Tabela 31) oraz średniej ceny ważonej udziałem danego preparatu w wielkości sprzedaży na podstawie danych NFZ. Przeprowadzone obliczenia wskazują, że leczenie tamoksyfenem jest opcją najtańszą (około 15 zł za miesięczną terapię). Droższymi terapiami są letrozol i anastrozol, a najdroższą jest eksemestan (Tabela 33), jednak średni koszt terapii preparatami z grupy IA oscyluje w granicach 65–85 zł.

**Tabela 33.**  
Koszty opcji terapeutycznych stosowanych w zaawansowanym raku piersi [zł/miesiąc]

Substancja	Całkowity koszt terapii
Letrozol	65,98 zł
Anastrozol	72,54 zł
Eksemestan	80,58 zł
Tamoksyfen	14,72 zł

## 9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO WRAZ Z UZASADNIENIEM

### 9.1. Populacja docelowa

- Kobiety po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi, lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych (ER+/PR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 (ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2, ang. *human epidermal growth factor receptor 2*) oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

Wnioskowana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Kisqali®. [82]

### 9.2. Interwencja

- Rybocyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania (RBC + IA).

### 9.3. Komparatory

- Monoterapia inhibitorami aromatazy (IA, tj. letrozolem, anastrozolem lub eksemestanem) stosowana zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.
- Monoterapia tamoksyfenem zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez RBC skojarzony z IA (RBC + IA). Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. [150]

Zgodnie z polskimi i europejskimi wytycznymi praktyki klinicznej w populacji docelowej należy zastosować hormonoterapię z wykorzystaniem tamoksyfenu lub jednego z preparatów z grupy IA. Wszystkie preparaty zostały dopuszczone do stosowania w Polsce w I linii leczenia hormonowrażliwego raka w piersi w stadium zaawansowanym lub uogólnionym, przy czym refundacją w Polsce objęty jest wyłącznie TMX, podczas gdy IA mogą być leczone pacjentki w zaawansowanym stadium choroby dopiero po nieskuteczności TMX. Z drugiej jednak strony w badaniach klinicznych z randomizacją wykazano, że IA są lekami skuteczniejszymi niż TMX. Wobec powyższego nie można wykluczyć, że

pomimo ograniczeń refundacyjnych część pacjentek stosuje preparaty z grupy jako terapię I linii, finansując leczenie z własnych środków lub omijając ograniczenia refundacyjne.

Dane NFZ dotyczące całkowitego zużycia leków (tj. niezależnie od stadium choroby i linii leczenia) wskazują, że TMX stanowił 50% wszystkich preparatów antyestrogenowych, natomiast pozostałe 50% przypadło na IA, spośród których najczęściej wybierany był LETR. [REDACTED]

Wobec powyższego komparatorami w analizach HTA powinny być IA oraz TMX.

Pozostałe terapie wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej do zastosowania w omawianym wskazaniu nie spełniają kryteriów komparatora. Palbocyklib oraz ewerolimus nie są refundowane u pacjentek z rakiem piersi. Chemioterapia, zgodnie z wytycznymi, zalecana jest jedynie w wyjątkowych przypadkach (masywne/objawowe przerzuty do narządów trzewnych), natomiast chemioterapia w skojarzeniu z HTH nie jest w ogóle zalecana. Z kolei fulwestrant zarejestrowany został dopiero niedawno do stosowania w ramach I linii terapii antyestrogenowej, przez co nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej, a ponadto ze względu na uwarunkowania refundacyjne, wysoki koszt terapii oraz zalecenia wytycznych praktyki klinicznej, nie będzie zastępowany przez RBC + IA.

Zestawienie potencjalnych komparatorów dla RBC + IA i wybór komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono poniżej (Tabela 34).

**Tabela 34.**  
**Wybór komparatorów dla rybocyklibu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy wraz z uzasadnieniem**

Rodzaj terapii	Czy komparator dla RBC + IA?	Uzasadnienie
Tamoksyfen	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej</li> <li>• Stanowi aktualną praktykę kliniczną (stosowany u 42% pacjentek)</li> <li>• Refundowany w I linii terapii raka piersi w Polsce</li> <li>• Niskie koszty stosowania</li> </ul>
Inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan)	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej</li> <li>• Stanowią aktualną praktykę kliniczną (stosowane u 42% pacjentek)</li> <li>• Stosunkowo niskie koszty terapii</li> <li>• Skuteczność wyższa od TMX (potwierdzona w badaniach RCT)</li> <li>• Formalnie nie posiadają refundacji w I linii zaawansowanego raka piersi, aczkolwiek ze względu na niskie koszty terapii oraz formę refundacji nie można wykluczyć, że u części pacjentek IA są stosowane już w ramach I linii zaawansowanego raka piersi</li> </ul>
Palbocyklib	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak refundacji w terapii raka piersi w Polsce</li> <li>• Bardzo wysoki koszt pa bocyklibu znacznie ogranicza dostęp do terapii ze środków własnych pacjenta</li> </ul>

Rodzaj terapii	Czy komparator dla RBC + IA?	Uzasadnienie
Fulwestrant	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecany do stosowania w I linii terapii jedynie przez część wytycznych (wstępna, robocza wersja rekomendacji NICE jest negatywna);</li> <li>• Standard leczenia w II linii zaawansowanego raka piersi (tj. po niepowodzeniu TMX/IA)</li> <li>• Forma podania (domięśniowo) wymaga wizyty w szpitalu</li> <li>• Wysoki koszt stosowania (3200 zł wraz z kosztami podania)</li> <li>• Dopiero od niedawna rejestracja w terapii I linii (lipiec 2017)</li> <li>• Rzadziej stosowany (■ 16% pacjentek)</li> </ul>
Ewerolimus	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak rejestracji w terapii raka piersi</li> <li>• Brak refundacji w terapii raka piersi w Polsce</li> </ul>
Chemioterapia	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W pierwszej kolejności u pacjentek z hormonowrażliwym rakiem piersi zalecana hormonoterapia, chemioterapia dopuszczana jedynie w określonych przypadkach (masywne/objawowe przerzuty do narządów trzewnych)</li> </ul>
Chemioterapia skojarzona z hormonoterapią	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niezalecana przez większość wytycznych praktyki klinicznej</li> </ul>

#### 9.4. Punkty końcowe

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia,
- toksyczność terapii.

#### 9.5. Metodyka badań

- randomizowane badania kliniczne (RCT; efektywność kliniczna),
- badania obserwacyjne (efektywność rzeczywista),
- przeglądy systematyczne.

## 10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

### 10.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna poprzedzona będzie systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony internetowe towarzystw naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa RBC + IA oraz porównanie go ze wskazanymi komparatorami. Analiza bezpieczeństwa dla ocenianych terapii będzie oparta o odnalezione badania, a także zostanie uzupełniona o alerty i komunikaty ze stron EMA, FDA, MHRA i URPL.

W ramach analizy klinicznej możliwe będzie porównanie bezpośrednie RBC + IA vs IA w oparciu o jedno badanie randomizowane (MONALEESA-2 [34]), w ramach którego jako przedstawiciel IA uwzględniono letrozol (LTR). Zidentyfikowano ponadto jedno badanie randomizowane (PO25), w ramach którego porównano LTR z TMX, co umożliwi przeprowadzenie porównania pośredniego z drugim komparatorem (TMX).

### 10.2. Analiza ekonomiczna

W ramach oceny opłacalności rybocyklibu w populacji docelowej wykonana zostanie analiza kosztów-użyteczności (*cost-utility analysis*, CUA).

Do wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych zostanie wykorzystany *partitioned survival model*, symulujący przebieg choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym, o długości cyklu wynoszącej 1 miesiąc. Modelowanie zostanie przeprowadzone z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), a także z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

W modelu uwzględnione zostaną dane dotyczące efektywności terapii rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem oraz jej komparatorów, rozumiane jako przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji i całkowity odsetek odpowiedzi zaczerpnięte z analizy klinicznej. Koszty leczenia oszacowane zostaną na podstawie danych NFZ i Ministerstwa Zdrowia. Uwzględnione kategorie kosztowe obejmą koszty zakupu i podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty kolejnych linii, koszty zdarzeń niepożądanych i koszty opieki terminalnej. Dane dotyczące jakości życia zostaną odnalezione poprzez systematyczny przegląd literatury.

W ramach analizy wrażliwości wykonane zostaną analizy deterministyczna i probabilistyczna, mające na celu oszacowanie niepewności związanej z przyjętymi założeniami. Założenia cechujące się

najwyższą niepewnością zostaną wykorzystane do zbudowania scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której przetestowany zostanie ich wpływ na wyniki analizy deterministycznej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy oceny technologii medycznych i rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

### **10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych rybocyklibu (Kisqali®) w populacji docelowej.

Zgodnie z wymogami wytycznych AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej okres 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostanie opracowana w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że rybocyklib będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2019 roku.

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia określona będzie liczebność populacji docelowej oraz przewidywane zastępowanie dostępnych obecnie metod przez interwencję będącą przedmiotem zainteresowania.

Liczebność populacji docelowej zostanie wyznaczona na podstawie danych epidemiologicznych dot. liczby pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi (nowo zdiagnozowanych oraz po progresji z niższych stadiów choroby) oraz wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów dotyczących odsetka kobiet po menopauzie z ER+, HER2- z zaawansowanym rakiem piersi, odsetka pacjentek otrzymujących hormonoterapię i odsetka chorych z przeciwwskazaniami do leczenia rybocyklibem.

W analizie zostaną uwzględnione następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania terapii, koszty kolejnych linii, koszty zdarzeń niepożądanych i koszty opieki terminalnej.

W ramach analizy zostaną wyznaczone wydatki, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz istniejący) oraz wydatki w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii rybocyklibem w populacji docelowej (scenariusz nowy). Przedstawione zostaną również wydatki inkrementalne, tj. różnica w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Krzemieniecki K, Krzakowski M, Komorowski A, Wysocki WM. Rak piersi W: *Gajewski P. Interna Szczeklika 2017* Kraków 2017.
2. (2017) ICD-10-CM Diagnosis Codes C50: Malignant neoplasm of breast. Dostęp: <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C50-C59/C50-> (1.8.2017).
3. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, Shi B. (2015) Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res* 5(10):2929–2943.
4. Jassem J, Krzakowski M. (2014) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Rak piersi. Dostęp: [http://www.onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_05\\_Rak%20piersii.pdf](http://www.onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersii.pdf) (1.8.2017).
5. Wysocki PJ, Krzakowski M. (2013) Leczenie systemowe wczesnego raka piersi na podstawie wytycznych St. Gallen 2013. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 9(5):167–171.
6. Winczura P, Senkus-Konefka E, Jassem J. (2013) Polish and international recommendations on the treatment of breast cancer. *Nowotwory. Journal of Oncology* 63(1):58–65.
7. Cho N. (2016) Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography, Ultrasonography* 35(4):281–288.
8. Molecular Subtypes of Breast Cancer. Dostęp: <http://www.breastcancer.org/symptoms/types/molecular-subtypes> (21.8.2017).
9. Yersal O, Barutca S. (2014) Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol* 5(3):412–424.
10. (2017) ICD-10-CM Diagnosis Code Z17.1: Estrogen receptor negative status [ER-]. Dostęp: <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/Z00-Z99/Z17-Z17/Z17-/Z17.1> (1.8.2017).
11. Piasecka D, Składanowski AC, Romańska HM, Sądej R, Kordek R. (2015) Aspekty regulacji aktywności receptora progesteronu (PR) - znaczenie w progresji raka gruczołu piersiowego. *Postepy Biochemii* 61(2):198–206.
12. Tokunaga E, Hisamatsu Y, Tanaka K, Yamashita N, Saeki H, Oki E, Kitao H, Maehara Y. (2014) Molecular mechanisms regulating the hormone sensitivity of breast cancer. *Cancer Sci.* 105(11):1377–1383.
13. Chore na hormonozależnego raka piersi rokują najlepiej. *medexpress.pl*.
14. ChPL Alvostan (Eksemestan). Dostęp: <https://gdziepolec.blob.core.windows.net/product-documents/doc25110/alvostan-ulotka.pdf>.
15. ChPL Anastrozol Teva (Anastrozol). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/27\\_AnastrozolTeva\\_1mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/27_AnastrozolTeva_1mg.pdf) (6.9.2017).
16. ChPL Letrozole Accord (Letrozol). Dostęp: [http://chpl.com.pl/data\\_files/2013-01-28\\_SPC\\_Letrozole\\_Accord\\_film\\_coated\\_tablets\\_var.005\\_clean1.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2013-01-28_SPC_Letrozole_Accord_film_coated_tablets_var.005_clean1.pdf).
17. Olszewski WP. HER2 status in breast carcinoma – practical information for physicians. *Nowa Medycyna*.
18. Kruczak A, Rozmus-Pięton M, Marchinska-Osika U. Ocena statusu HER2 w raku piersi. *Journal of Laboratory Diagnostics* 45(4):315–323.
19. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. (2016) Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Cancer Control in Western Asia Special Issue* 17(S3):43–46.
20. IARC, WHO. (2012) GLOBOCAN 2012 Estimated breast cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Dostęp: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx) (1.8.2017).
21. IARC, WHO. (2012) GLOBOCAN 2012 Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Dostęp: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx) (1.8.2017).
22. Henriksen KL, Rasmussen BB, Lykkesfeldt AE, Møller S, Ejlersen B, Mouridsen HT. (2009) An ER activity profile including ER, PR, Bcl-2 and IGF-IR may have potential as selection criterion for letrozole or tamoxifen treatment of patients with advanced breast cancer. *Acta Oncologica* 48(4):522–531.
23. IARC, WHO. (2012) GLOBOCAN 2012 Estimated breast cancer incidence, mortality and prevalence in European Union (EU-28) in 2012. Dostęp: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx) (1.8.2017).
24. IARS, WHO. GLOBOCAN 2012 Estimated breast cancer incidence, mortality by population - Europe and European Union (EU-28) in 2012. Dostęp: [http://globocan.iarc.fr/Pages/summary\\_table\\_site\\_sel.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx) (2.8.2017).
25. KRN. (2014) Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty z 2014 roku. Rak piersi. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (2.8.2017).
26. Wojciechowska U, Olasek P, Czauderna K, Didkowska J. (2016) Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory2014.pdf> (2.8.2017).

27. Didkowska J, Wojciechowska U. (2013) Breast cancer in Poland and Europe — population and statistics. *Nowotwory. Journal of Oncology* 63(2):111–118.
  28. Didkowska J, Wojciechowska U. (2011) Liczba chorych na nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku &ndash; chorobowość 5-letnia. *Nowotwory. Journal of Oncology* 61(4):332–332.
  29. (2011) Krakowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia nowotworów złośliwych piersi w Polsce. Dostęp: <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/5.-joanna-didkowska.pdf> (21.8.2017).
  30. PTO. (2014) Obecny Stan Zwalczenia Nowotworów w Polsce. Dostęp: [www.pto.med.pl/content/download/7709/84400/file/Obecny\\_Stan.pdf](http://www.pto.med.pl/content/download/7709/84400/file/Obecny_Stan.pdf) (19.9.2017).
  31. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory piersi u kobiet (C50). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-piersi-kobiet/> (2.8.2017).
  32. Więckowska B (red.). (2015) Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: <http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2016/02/onkologiapl20150210.pdf> (18.9.2017).
  33. Pinhel I, Hills M, Drury S, Salter J, Sumo G, A'Hern R, Bliss JM, Sestak I, Cuzick J, Barrett-Lee P, Harris A, Dowsett M. (2012) ER and HER2 expression are positively correlated in HER2 non-overexpressing breast cancer. *Breast Cancer Research* 14:R46.
  34. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, i in. (2016) Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 375(18):1738–1748.
  35. Fowler AM, Clark AS, Katzenellenbogen JA, Linden HM, Dehdashti F. (2016) Imaging Diagnostic and Therapeutic Targets - Steroid Receptors in Breast Cancer. *J Nucl Med* 57(Suppl 1):75S–80S.
  36. Shen T, Brandwein-Gensler M, Hameed O, Siegal GP, Wei S. (2015) Characterization of estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer. *Human Pathology* 46(11):1776–1784.
  37. Bae SY, Kim S, Lee JH, Lee H, Lee SK, Kil WH, Kim SW, Lee JE, Nam SJ. (2015) Poor prognosis of single hormone receptor- positive breast cancer: similar outcome as triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 15:.
  38. Iqbal N, Iqbal N. (2014) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Molecular Biology International*.
- 
40. Grodecka-Gazdecka S. (2011) Związki otyłości z rakiem piersi. *Wybrane Problemy Kliniczne* 231–238.
  41. Oborska-Kumaszyńska D, Wisniewska-Kubka S. (2010) Analogowe i cyfrowe systemy obrazowania w mammografii – jakość obrazu i zdolność detekcji. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica* 1, 16:56–64.
  42. Iqbal BM, Buch A. (2016) Hormone receptor (ER, PR, HER2/neu) status and proliferation index marker (Ki-67) in breast cancers: Their onco-pathological correlation, shortcomings and future trends. *Medical Journal of Dr. D. Y. Patil University* 9(6):674.
  43. (2008) Katedra Onkologii Akademia Medycznej we Wrocławiu. Leczenie systemowe, wspomagające, powikłania leczenia onkologicznego, ocena jakości życia, nowe leki w onkolog. Dostęp: [http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE\\_POWIKLANIA\\_JAKOSC%20ZYCIA.pdf](http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20ZYCIA.pdf) (7.6.2016).
  44. Saad ED. (2011) Endpoints in advanced breast cancer: methodological aspects & clinical implications. *Indian J Med Res* 134(4):413–418.
  45. Genentech. (2015) BioOncology. Oncology Endpoints in a Changing Landscape. Dostęp: [https://www.biooncology.com/content/dam/gene/biooncology/pdf/Oncoendpoints\\_100-mc.pdf](https://www.biooncology.com/content/dam/gene/biooncology/pdf/Oncoendpoints_100-mc.pdf) (17.8.2017).
  46. Genentech. BioOncology. Clinical Trial Efficacy Endpoints. Dostęp: <https://www.biooncology.com/clinical-trials/efficacy-endpoints.html> (17.8.2017).
  47. Władysiek M, Szmurło D, Wojciechowski P. (2014) Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii - analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 10(3):138–145.
  48. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45:228–247.
  49. Subbiah V, Chuang HH, Gambhire D, Kairemo K. (2017) Defining Clinical Response Criteria and Early Response Criteria for Precision Oncology: Current State-of-the-Art and Future Perspectives. *Diagnostics (Basel)* 7(1):.
  50. Hayward JL, Carbone PP, Heusen JC, Kumaoka S, Segaloff A, Rubens RD. (1977) Assessment of response to therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 35(3):292–298.
  51. Khokher S, Qureshi MU, Chaudhry NA. (2012) Comparison of WHO and RECIST Criteria for Evaluation of Clinical Response to Chemotherapy in Patients with Advanced Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 13(13):3213–3218.



52. Ministerstwo Zdrowia. (2013) Good Clinical Practice - Słownik. Dostęp: [http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/1rozdzialgcp\\_20130419.pdf](http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/1rozdzialgcp_20130419.pdf) (17.8.2017).
53. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4.0. Dostęp: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf) (17.8.2017).
54. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkowicz M, Buss T. (2014) Quality of life assessment in cancer patients – recommendations for the staff of oncology and palliative care units. *Psychoonkologia* 18(1):17–29.
55. Zawisza K, Tobiasz Adamczyk B, Nowak W, Kulig J, Jedrys J. (2010) Validity and Reliability of the Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ C30) and Its Breast Cancer Module (EORTC QLQ BR23). *Ginekol Pol* 81(4):262–267.
56. Zhao F. (2016) Surrogate End Points and Their Validation in Oncology Clinical Trials. *JCO* 34(13):1436–1437.
57. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Lück H-J, Mackey JR, Nabholz J-M, Paridaens R, Biganzoli L, Jassem J, Bontenbal M, Bonnetterre J, Chan S, Basaran GA, i in. (2008) Evaluation of Tumor Response, Disease Control, Progression-Free Survival, and Time to Progression As Potential Surrogate End Points in Metastatic Breast Cancer. *JCO* 26(12):1987–1992.
58. Adunlin G, Cyrus JWW, Dranitsaris G. (2015) Correlation between progression-free survival and overall survival in metastatic breast cancer patients receiving anthracyclines, taxanes, or targeted therapies: a trial-level meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 154(3):591–608.
59. Beauchemin C, Cooper D, Lapierre ME, Yelle L, Lachaine J. (2014) Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer. *OncoTargets and Therapy* 7:1101–1110.
60. Li L, Pan Z. (2017) Progression-Free Survival and Time to Progression as Real Surrogate End Points for Overall Survival in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of 37 Trials. *Clin. Breast Cancer*.
61. Miksad RA, Zietemann V, Gothe R, Schwarzer R, Conrads-Frank A, Schnell-Inderst P, Stollenwerk B, Siebert U. (2008) Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer. *Int J Technol Assess Health Care* 24(4):371–383.
62. Petrelli F, Barni S. (2014) Surrogate endpoints in metastatic breast cancer treated with targeted therapies: an analysis of the first-line phase III trials. *Med. Oncol.* 31(1):776.
63. Senkus-Konefka E. (2000) Hormonal treatment of cancer; Current status and perspectives. *Nowa Medycyna* 10:.
64. Smaga A, Mikułowska M, Aleksandra Komorowska, Falkiewicz B, Gryglewicz J. (2014) Rak piersi w Polsce - leczenie to inwestycja. Sequence HC Partners Dostęp: <http://www.pexps.pl/files/upload/files/Rak-piersi-w-Polsce.pdf> (9.8.2017).
65. Krzakowski M. (2002) Hormonotherapy of breast cancer. *Nowa Medycyna*.
66. ChPL Certican (Ewerolimus). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Certican\\_tab\\_0\\_25\\_0\\_5\\_0\\_75\\_1\\_0.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Certican_tab_0_25_0_5_0_75_1_0.pdf).
67. Dubiański R, Jagiełło-Gruszczyk A, Nowecki Z. (2016) Inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin w leczeniu zaawansowanego raka piersi z dodatnią ekspresją receptorów estrogenowych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 2(6):239–245.
68. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya G, Biganzoli L, Cardoso MJ, Carey L, Corneliussen-James D, Curigliano G, Dieras V, El Saghir N, i in. (2017) 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 28(1):16–33.
69. ESMO. (2017) eUpdate - Advanced Breast Cancer Algorithms.
70. NICE. (2009) Advanced breast cancer: diagnosis and treatment cg81 (update 2017). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-pdf-975683850181> (6.9.2017).
71. NICE. (2009) Advanced breast cancer: diagnosis and treatment cg81 (update 2014). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-pdf-975683850181>.
72. NICE. Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer TA 239. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta239/resources/fulvestrant-for-the-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf-82600378991557>.
73. NICE. (2016) Everolimus with exemestane for treating advanced breast cancer after endocrine therapy (TA421). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta421/resources/everolimus-with-exemestane-for-treating-advanced-breast-cancer-after-endocrine-therapy-pdf-82604658653125>.
74. NICE. (2017) Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Final appraisal determination.
75. NICE. Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor -positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Final appraisal determination. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10068/documents/final-appraisal-determination-document>.

76. NICE. Appraisal consultation document. Fulvestrant for untreated locally advanced or metastatic oestrogen-receptor positive breast cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10106/documents/appraisal-consultation-document-2>.
77. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, Fallowfield L, Fowble B, Ingle JN, Jahanzeb M, Johnston SRD, Korde LA, Khatcheressian JL, Mehta RS, Muss HB, i in. (2016) Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *JCO* 34(25):3069–3103.
78. NCCN. (2017) NCCN guideline Breast Cancer Version 3.2017. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
79. AGO. (2016) Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO), Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Dostęp: [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/en/Updated%20Guidelines\\_2016.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/en/Updated%20Guidelines_2016.pdf).
80. (2017) NCCN guideline Breast Cancer Version 2.2017. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
81. NICE. Fulvestrant for untreated hormone-receptor positive metastatic breast cancer [ID951]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10106> (5.9.2017).
82. ChPL Kisqali (rybocyklib). Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138469/anx\\_138469\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138469/anx_138469_pl.pdf).
83. ChPL Arimidex (Anastrozol). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Arimidex.pdf>.
84. ChPL Astexana (Eksemestan). Dostęp: <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc17578/astexana-dokument.pdf>.
85. ChPL Glandex (Eksemestan). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/glandex.pdf>.
86. ChPL Symex (Eksemestan). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/28\\_Symex\\_25mg\\_tabl\\_powl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/28_Symex_25mg_tabl_powl.pdf).
87. ChPL Etadron (eksemestan). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/20\\_Etadron.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Etadron.pdf).
88. ChPL Exemetane Fair Med (Eksemestan). Dostęp: <http://bazalekow.info/exemestane-fair-med-healthcare-5909991001872>.
89. ChPL Aromek (Letrozol). Dostęp: [http://chpl.com.pl/data\\_files/Aromek\\_2\\_5.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/Aromek_2_5.pdf).
90. ChPL Lametta (Letrozol). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Lametta\\_tablpow\\_2\\_5mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Lametta_tablpow_2_5mg.pdf).
91. ChPL Letrozole Bluefish (Letrozol). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/LetrozoleBluefishSPC.pdf>.
92. ChPL Trozel (Letrozol). Dostęp: <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc24013/trozel-dokument.pdf>.
93. ChPL Etruzil (Letrozol). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Etruzil\\_tab\\_powl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Etruzil_tab_powl.pdf).
94. ChPL Symletrol (Letrozol). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/31\\_Symletrol\\_2\\_5mg\\_tabl\\_powl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/31_Symletrol_2_5mg_tabl_powl.pdf).
95. ChPL Lostar (Letrozol). Dostęp: [http://chpl.com.pl/data\\_files/2013-01-31\\_SmPC\\_Lostar\\_2012\\_08P.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2013-01-31_SmPC_Lostar_2012_08P.pdf).
96. ChPL Lortanda (Letrozol). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/21\\_Lortanda.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/21_Lortanda.pdf).
97. ChPL Letrozolum Genthon (Letrozol). Dostęp: [https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/letrozolum\\_genthon\\_spc\\_0.pdf](https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/letrozolum_genthon_spc_0.pdf).
98. ChPL Letraxon (Letrozol). Dostęp: <http://docplayer.pl/17432099-Charakterystyka-produktu-leczniczego-substancje-pomocnicze-o-znanym-dzialaniu-kazda-tabletka-zawiera-85-mg-laktozy.html>.
99. ChPL Clarzole (Letrozol). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Clarzole.pdf>.
100. ChPL Afinitor (Ewerolimus). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001038/WC500022814.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf).
101. ChPL Estrofem (Estradiol). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Estrofem\\_tab\\_pow.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Estrofem_tab_pow.pdf).
102. ChPL Estraderm (Estradiol). Dostęp: [http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/Estraderm\\_MX.PDF](http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/Estraderm_MX.PDF).
103. ChPL Estradot (Estradiol). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Estradot\\_systtransderm\\_4dawki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Estradot_systtransderm_4dawki.pdf).
104. ChPL Femoston mite (Estradiol). Dostęp: <http://www.mylan.com.pl/-/media/mylanpl/documents/epd%20products/femoston%20mite/2016%2005%2019%20femoston%20mite%20spc.pdf>.
105. ChPL Novofem (Estradiol). Dostęp: [http://chpl.com.pl/data\\_files/2011-11-24\\_20110902\\_NOV\\_SPC\\_MRP\\_PL\\_ver\\_after\\_linguistic\\_comments\\_20111116\\_final\\_cl.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2011-11-24_20110902_NOV_SPC_MRP_PL_ver_after_linguistic_comments_20111116_final_cl.pdf).
106. ChPL Faslodex (Fulvestrant). Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170725138447/anx\\_138447\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170725138447/anx_138447_pl.pdf).
107. ChPL Fulvestrant Sandoz (Fulvestrant). Dostęp: <https://lekomanprod.blob.core.windows.net/product-documents/doc29114/fulvestrant-sandoz-dokument.pdf>.
108. ChPL Provera (Octan medroksyprogesteronu).
109. ChPL Megace (Octan megestrolu). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Megace\\_zaw\\_doust.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Megace_zaw_doust.pdf).

110. ChPL Cachexan (Octan megestrolu). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Cachexan\\_zawiesinadoustna\\_40mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Cachexan_zawiesinadoustna_40mg.pdf).
111. ChPL Megalia (Octan megestrolu). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Megalia\\_zaw\\_doust.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Megalia_zaw_doust.pdf).
112. ChPL Megastril (Octan megestrolu). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/28\\_Megastril\\_40mgml\\_zaw.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/28_Megastril_40mgml_zaw.pdf).
113. ChPL Ibrance (Palbocyklib). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003853/WC500217196.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003853/WC500217196.pdf).
114. ChPL Tamoxifen Sandoz (Tamoksyfen). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Tamoxifen\\_Sandoz\\_tab\\_pow.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Tamoxifen_Sandoz_tab_pow.pdf).
115. (2017) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2017/10/zalacznik-do-obwieszczenia-1.pdf> (26.10.2017).
116. CADTH. (2016) pCODR expert review committee (pERC)\_final recommendation. Palbociclib. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_palbociclib\\_ibrance\\_resub\\_abc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_ibrance_resub_abc_fn_rec.pdf).
117. HAS. (2017) Commission de la Transparence. Palbociclib. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15873\\_IBRANCE\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15873.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15873_IBRANCE_PIC_INS_Avis3_CT15873.pdf).
118. PBAC. March 2017 PBAC outcomes – 1st time decisions not to recommend. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-03/first-time-decisions-not-to-recommend-2017-03.pdf>.
119. AOTMiT. Ibrance, Palbociclibum 107/2017 ZLC. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5097-107-2017-zlc> (19.9.2017).
120. SMC. Scottish Medicines Consortium palbociclib (Ibrance) Forthcoming submission. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Forthcoming\\_Submissions/palbociclib\\_ibrance](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/palbociclib_ibrance) (16.8.2017).
121. NICE. Breast cancer (hormone-receptor positive, HER2-negative) - palbociclib [ID915]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10068> (16.8.2017).
122. NICE. Palbociclib for treating hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer [ID916]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10095> (5.9.2017).
123. AOTMiT. (2013) Rekomendacja nr 145/2013 w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestand. "anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/241/REK/RP\\_145\\_2013\\_Anastrozol\\_MKP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/241/REK/RP_145_2013_Anastrozol_MKP.pdf).
124. AOTMiT. (2008) Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 20/06/2008 z dnia 5 maja 2008 r. w sprawie finansowania eksemestanu (Aromasin®) w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Dostęp: [http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala\\_rk\\_aotm\\_20\\_06\\_2008\\_eksemestan\\_Aromasin.pdf](http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_20_06_2008_eksemestan_Aromasin.pdf).
125. PBAC. (2000) Positive recommendations December 2000. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pdf/2000-dec-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
126. SMC. (2016) Resubmission. Everolimus. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/everolimus\\_Afinitor\\_2nd\\_Resub\\_FINAL\\_March\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/everolimus_Afinitor_2nd_Resub_FINAL_March_2016_for_website.pdf).
127. CADTH. (2013) pCODR expert review committee (pERC)\_final recommendation. Everolimus. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-afinitorab-fn-rec.pdf>.
128. PBAC. (2013) Public Summary Document. Everolimus. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/everolimus-psd-07-2013.pdf>.
129. HAS. Brief summary of the transparency committee opinion. Afinitor (everolimus). Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/afinitor\\_summary\\_ct13838.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/afinitor_summary_ct13838.pdf).
130. AOTMiT. (2016) Rekomendacja nr 30/2016 w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus). Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/069/REK/RP\\_30\\_2016\\_Afinitor\\_MKP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/069/REK/RP_30_2016_Afinitor_MKP.pdf).
131. SMC. (2016) Resubmission. Fulvestrant. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fulvestrant\\_Faslodex\\_Resub\\_FINAL\\_Jan\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fulvestrant_Faslodex_Resub_FINAL_Jan_2016_for_website.pdf).
132. HAS. (2010) Commission de la Transparence. Fulvestrant. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/faslodex\\_-\\_ct-7666.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/faslodex_-_ct-7666.pdf).
133. CADTH. Faslodex (fulvestrant) for Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Details. Dostęp: <https://www.cadth.ca/faslodex-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details> (17.8.2017).
134. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (5.9.2017).

135. Jagiełło-Gruszfeld A. (2015) Results of a multi-centre survey concerning the treatment of hormone-dependent breast cancer in Poland in 2009–2013. *OncoReview* 5(1):A21–A26.
137. Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, Lykopoulos K, Amonkar MM, Rea DW, Kleijnen J. (2010) Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 123(1):9–24.
138. European Commission. Community register of medicinal products for human use. Kisqali. Dostęp: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1221.htm> (29.8.2017).
139. ChPL Letrozole Apotex (Letrozol). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/20\\_Letrozole\\_Apotex.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Letrozole_Apotex.pdf).
140. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 30 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2017/45/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/45/akt.pdf) (13.6.2017).
141. ChPL Anastrozol medac (Anastrozol). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Anastrozol\\_medac\\_1.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Anastrozol_medac_1.pdf) (5.9.2017).
142. ChPL Anastrozol Bluefish (Anastrozol). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Anastrozol\\_Bluefish\\_SmPCL.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Anastrozol_Bluefish_SmPCL.pdf).
143. ChPL Ansyn (Anastrozol). Dostęp: <http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/Ansyn.pdf> (5.9.2017).
144. ChPL Egistrozol (Anastrozol). Dostęp: [https://www.google.pl/search?q=Egistrozol+chpl&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b&gfe\\_rd=cr&dcr=0&ei=Hlu6WYveCdHi8AesuraoAg](https://www.google.pl/search?q=Egistrozol+chpl&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b&gfe_rd=cr&dcr=0&ei=Hlu6WYveCdHi8AesuraoAg).
145. ChPL Tamoxifen Ebewe (Tamoksyfen). Dostęp: [http://chpl.com.pl/data\\_files/2013-02-08\\_tamoxifen-ebewe\\_chpl\\_17.01.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-08_tamoxifen-ebewe_chpl_17.01.pdf).
146. ChPL Tamoxifen EGIS (Tamoksyfen). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_TamoxifenEGIS\\_tabl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_TamoxifenEGIS_tabl.pdf).
147. ChPL Nolvadex (Tamoksyfen). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/NolvadeD\\_tablpowl\\_20mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/NolvadeD_tablpowl_20mg.pdf).
148. ChPL Atrozol (anastrozol). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Atrozol\\_tablpowl\\_1mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Atrozol_tablpowl_1mg.pdf).
149. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jänicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, i in. (2001) Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 19(10):2596–2606.
150. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3.0. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (19.9.2017).
151. Kwestionariusz EORTC QLQ\_BR23 wersja polska. Dostęp: <http://www.eortc.be/qol/files/BR23/BR23%20Polish.pdf>.
152. EQ-5D-5L Kwestionariusz Dotyczący Zdrowia wersja polska do użytku w Polsce (Polish version for Poland). Dostęp: <http://cpup.se/wp-content/uploads/2017/02/EQ-5D-5L-Polska-Poland.pdf>.

## 12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Tabela 1.	Podtypy molekularne raka piersi z uwzględnieniem ich statusu immunohistochemicznego, rokowania i częstości występowania [1, 3–8].....	9
Tabela 2.	Zachorowania i zgonu z powodu raka piersi (ICD–10: C50) w Polsce w 2014 roku (KRN) [25, 26].....	12
Tabela 3.	Wskaźniki epidemiologiczne dla raka piersi wśród kobiet.....	14
Tabela 4.	Badania pomocnicze stosowane w diagnostyce raka piersi [1, 4].....	20
Tabela 5.	Skala ECOG/WHO i skala Karnofsky’ego oceniające stan sprawności pacjenta [43].....	21
Tabela 6.	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca – charakterystyka cech T, N oraz M (rewizja 8. TNM z 2017 r.) [1].....	22
Tabela 7.	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka piersi [1].....	23
Tabela 8.	Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 i IUAC [48–51].....	24
Tabela 9.	Charakterystyka opracowań oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach nad rakiem piersi.....	28
Tabela 10.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące zaawansowanego/przerzutowego raka piersi.....	32
Tabela 11.	Zalecenia postępowania terapeutycznego u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z hormonowrażliwym i HER2 negatywnym, zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.....	35
Tabela 12.	Status rejestracyjny leków zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w terapii raka piersi HR+, HER2-.....	37
Tabela 13.	Leki ujęte w wykazie otwartym we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku [115].....	40
Tabela 14.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku [115].....	41
Tabela 15.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w leczeniu pacjentek w okresie pomenopauzalnym z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (HR+, HER2-).....	45
Tabela 16.	Rozpowszechnienie preparatów IA stosowanych w ramach HTH w Polsce – wg sprawozdań NFZ (źródło: IKARPRO; www.ikarpro.pl) [134].....	46
Tabela 17.	Leki stosowane w ramach hormonoterapii pooperacyjnej oraz w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi (Jagięło-Gruszfeld 2015) [135].....	47
Tabela 19.	Badania włączone do przeglądu Riemsma 2010 [137].....	48
Tabela 20.	Porównanie skuteczności IA (OS i PFS) – wyniki metaanalizy sieciowej.....	49
Tabela 21.	Zdarzenia niepożądane dla porównania IA (LTR, ANS, EXE) vs TMX.....	50
Tabela 22.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych rybocyklibem badaniu klinicznym III fazy [82].....	53
Tabela 23.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych letrozolem w ramach badań klinicznych [89–91, 93, 94, 96, 99, 139].....	55
Tabela 24.	Preparaty letrozolu dostępne w Polsce [140].....	56
Tabela 25.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych anastrozolem [15, 141–144].....	58
Tabela 26.	Preparaty anastrozolu dostępne w Polsce [140].....	58
Tabela 27.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych eksemestanem w ramach badań klinicznych [85–87].....	60
Tabela 28.	Preparaty eksemestanu dostępne w Polsce [140].....	60
Tabela 29.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane zaobserwowane po zastosowaniu tamoksyfenu w ramach badań klinicznych [114, 145–147].....	62
Tabela 30.	Preparaty tamoksyfenu dostępne w Polsce [140].....	63

Tabela 31. Dawkowanie opcji terapeutycznych stosowanych w zaawansowanym raku piersi.....	64
Tabela 32. Ceny opcji terapeutycznych stosowanych w zaawansowanym raku piersi [zł].....	64
Tabela 33. Koszty opcji terapeutycznych stosowanych w zaawansowanym raku piersi [zł/miesiąc] ..	65
Tabela 34. Wybór komparatorów dla rybocyklibu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy wraz z uzasadnieniem.....	67
Tabela 35. Szczegółowy opis rekomendacji agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w leczeniu kobiet w okresie pomenopauzalnym z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (HR+, HER2-) .....	79

## Wykresy

Wykres 1. Wskaźnik zachorowań i zgonów na raka piersi w populacji kobiet w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN 2012) [23, 24] .....	11
Wykres 2. Zachorowalność na raka piersi (ICD-10: C50) w Polsce w 2014 roku (KRN) w populacji żeńskiej w zależności od wieku [25].....	13
Wykres 3. Chorobowość 5-letnia raka piersi w Polsce w latach 2006, 2009 i 2012 [29] .....	13
Wykres 4. Częstość występowania raka piersi w zależności od jego statusu molekularnego (receptory steroidowe, HER2) [3].....	14
Wykres 5. 5-letnie przeżycia chorych na raka piersi w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu [1].....	18

## Rysunki

Rysunek 1. Rokowanie pacjentów w zależności od podtypu molekularnego raka piersi oraz obecności receptorów steroidowych i mutacji genu BRCA1 [3].....	19
Rysunek 2. Szlaki molekularne i cele terapeutyczne w hormonowrażliwym raku piersi bez nadekspresji HER2 (źródło grafiki: [67]).....	31
Rysunek 3. Schemat leczenia pacjentek w okresie pomenopauzalnym z hormonowrażliwym i HER2- (negatywnym), zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi .....	34
Rysunek 4. Schemat metaanalizy sieciowej oraz porównania bezpośredniego przeprowadzonego w ramach przeglądu Riemsma 2010 .....	49

## ANEKS A. REKOMENDACJE AGENCJI HTA

Tabela 35. Szczegółowy opis rekomendacji agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w leczeniu kobiet w okresie pomenopauzalnym z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (HR+, HER2-)

Lek	Agencja (rok wydania rekomendacji)	Opis rekomendacji	Ref.
<b>Rybocyklib</b>			
	AOTMiT (x)	Brak rekomendacji	x
<b>Kisqali</b>	NICE (2017)	Pozytywna rekomendacja: RBC + IA w I linii rekomendacja dotycząca pacjentek z zaawansowanym lokalnie lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2- (dokument w trakcie konsultacji, brak finalnej wersji dokumentu)	[74]
	SMC (x)	Brak rekomendacji	x
	CADTH (x)	Brak rekomendacji	x
	PBAC (x)	Brak rekomendacji	x
	HAS (x)	Brak rekomendacji	x
<b>Palbocyklib</b>			
	AOTMiT (x)	Brak rekomendacji	x
<b>Ibrance</b>	NICE (2017)	Pozytywna rekomendacja: PALB + IA w I linii, dla uprzednio leczonych HTH pacjentek, rekomendacja dotycząca pacjentek z zaawansowanym lokalnie lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2- (dokument w trakcie konsultacji, brak finalnej wersji dokumentu) W toku: PALB + FLW w I linii, dla uprzednio leczonych HTH pacjentek, rekomendacja dotycząca pacjentek z zaawansowanym lokalnie lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2- (brak podanej daty publikacji) Agencja NICE wstrzymuje się, na wniosek firmy Pfizer, od wydania opinii na temat finansowania terapii skojarzonej PALB + FLW uprzednio leczonych HTH pacjentów do momentu wydania rekomendacji dotyczącej finansowania I linii terapii PALB + IA.	[75, 122]
	SMC (2017)	W toku: PALB + IA w I linii oraz PALB + FLW, dla uprzednio leczonych HTH pacjentek, rekomendacja będzie opublikowana we wrześniu 2017 roku	[120]
	CADTH (2016)	Pozytywna rekomendacja; PALB w skojarzeniu z LTR w populacji pacjentek w okresie pomenopauzalnym z zaawansowanym lokalnie lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-; które nie otrzymały wcześniejszego leczenia systemowego zaawansowanej choroby (warunek finansowy)	[116]
	PBAC (2017)	Negatywna rekomendacja w I liniowym leczeniu opartym na terapii hormonalnej (PALB w skojarzeniu z inh bitorem aromatazy (LTR lub ANS)) u pacjentek z rakiem piersi HR+, HER2-, której powodem było: brak dokładnych informacji dotyczących zasad rejestracji PALB, duże korzyści z I liniowego leczenia raka piersi z zastosowaniem leków hormonoterapeutycznych w monoterapii oraz brak pewności co do tego, którzy pacjenci najbardziej skorzystaliby z dodania do terapii PALB, dostępność wielu skutecznych i dobrze tolerowanych leków, stosowanych w II linii leczenia ( w tym leków doustnych), które można zastosować u pacjentów, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu, stosowanie PALB wiąże się z dużą toksycznością, niepewny wpływ PALB na ogólne przeżycie pacjentek, duża i niepewna efektywność kosztowa PALB.	[118]
	HAS (2017)	Pozytywna rekomendacja: PALB w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (I linia) lub w skojarzeniu z FLW w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HR+, HER2-, uprzednio leczonego hormonoterapią (bez objawowego, masywnego guza)	[117]

Lek	Agencja (rok wydania rekomendacji)	Opis rekomendacji	Ref.
<b>Anastrozol</b>			
x	AOTMiT (2013)	Pozytywna rekomendacja: Brak zgody na usunięcie ANS z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50)	[123]
x	NICE (2009, aktualizacja 2017)	Pozytywna rekomendacja: (ogólna dla ns-IA i s-IA) w leczeniu pacjentek w okresie pomenopauzalnym z rakiem piersi (HR+) uprzednio nieleczzonego hormonoterapią lub leczonego za pomocą TMX	[71]
x	SMC (x)	Brak rekomendacji	x
x	CADTH (x)	Brak rekomendacji	x
<b>Arimidex</b>	PBAC (2000)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie zaawansowanego raka piersi (HR+) u pacjentek po menopauzie	[125]
x	HAS (x)	Brak rekomendacji	x
<b>Letrozol</b>			
	AOTMiT (x)	Brak rekomendacji	x
	NICE (2009, aktualizacja 2017)	Pozytywna rekomendacja: (ogólna dla ns-IA i s-IA) w leczeniu pacjentek w okresie pomenopauzalnym z rakiem piersi (HR+) uprzednio nieleczzonego hormonoterapią lub leczonego za pomocą TMX	[71]
x	SMC (x)	Brak rekomendacji	x
	CADTH (x)	Brak rekomendacji	x
	PBAC (x)	Brak rekomendacji	x
	HAS (x)	Brak rekomendacji	x
<b>Eksemestan</b>			
	AOTMiT (2008)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie zaawansowanego, raka piersi (HR+), u kobiet po menopauzie, u których choroba ulega progresji po zastosowaniu hormonoterapii (antyestrogenów)	[124]
	AOTMiT (2016)	Negatywna rekomendacja: Program Lekowy „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD 10 C50)”, Leczenie zaawansowanego raka piersi w skojarzeniu z EXE u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu ns-IA	[130]
	NICE (2016)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie raka piersi (HR+, HER2-) w skojarzeniu z EWE u pacjentek w okresie pomenopauzalnym bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, u których doszło do nawrotu lub progresji po leczeniu z zastosowaniem ns IA (warunek finansowy)	[73]
<b>Aromasin</b>	SMC (2016)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie raka piersi (HR+, HER2-) w skojarzeniu z EWE u pacjentek w okresie pomenopauzalnym bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, u których doszło do nawrotu lub progresji po leczeniu z zastosowaniem ns-IA (warunek finansowy)	[126]
	CADTH (2013)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie raka piersi (HR+, HER2-) w skojarzeniu z EWE u pacjentek w okresie pomenopauzalnym, u których doszło do nawrotu lub progresji po leczeniu z zastosowaniem ns IA. Zaznaczono iż EWE jest rekomendowany tylko w przypadku, gdy lekarz onkolog zaleci stosowanie EXE (warunek finansowy)	[127]
	PBAC (2000)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie zaawansowanego raka piersi (HR+) u kobiet po menopauzie, u których doszło do progresji po wcześniejszym stosowaniu TMX	[128]



Lek	Agencja (rok wydania rekomendacji)	Opis rekomendacji	Ref.
	PBAC (2013)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie zaawansowanego raka piersi (HR+, HER2-) w skojarzeniu z EXE u pacjentek w okresie pomenopauzalnym, po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem ANS lub LTR	[128]
	HAS (2015)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie raka piersi (HR+, HER2-) w skojarzeniu z EWE u pacjentek w okresie pomenopauzalnym, ze stanem sprawności $\leq 2$ wg ECOG u których doszło do nawrotu lub progresji po leczeniu z zastosowaniem ns IA	[129]
<b>Fulwestrant</b>			
x	AOTMIT (x)	Brak rekomendacji	x
	NICE (2011)	Negatywna rekomendacja: Leczenie lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (HR+) u pacjentek w okresie pomenopauzalnym, u których wystąpił nawrót po hormonoterapii prowadzonej w ramach terapii adjuwantowej lub u których doszło do progresji po wcześniejszej hormonoterapii	[72]
	NICE (2018)	W toku: FLW dla uprzednio nieleczonych pacjentek z przerzutowym rakiem piersi HR+	[81]
<b>Faslodex</b>	SMC (2016)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (HR+) u pacjentek w okresie pomenopauzalnym, u których wystąpił nawrót po hormonoterapii prowadzonej w ramach terapii adjuwantowej lub u których doszło do progresji po wcześniejszej hormonoterapii (warunek finansowy)	[131]
	CADTH (x)	W toku: Finansowanie FLW w populacji pacjentek w okresie pomenopauzalnym z zaawansowanym lokalnie lub przerzutowym rakiem piersi (HR+, HER2-), bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, które nie otrzymywały wcześniej hormonoterapii (brak podanej daty publikacji)	[133]
	HAS (2010)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (HR+) u pacjentek w okresie pomenopauzalnym, u których wystąpił nawrót po hormonoterapii prowadzonej w ramach terapii adjuwantowej lub u których doszło do progresji po wcześniejszej hormonoterapii	[132]
x	PBAC (x)	Brak rekomendacji	x
<b>Tamoksyfen</b>			
	AOTMIT (x)	Brak rekomendacji	x
	NICE (x)	Brak rekomendacji	x
x	SMC (x)	Brak rekomendacji	x
	CADTH (x)	Brak rekomendacji	x
	PBAC (x)	Brak rekomendacji	x
	HAS (x)	Brak rekomendacji	x

EWE – ewerolimus; EXE – eksemestan; FLW – fulwestrant; IA – inhibitory aromatazy, ns-IA – niesteroidowe inhibitory aromatazy; PALB – palbocyklib; s-IA – steroidowe inhibitory aromatazy; RBC – rybocyklib, TMX – tamoksyfen,

## ANEKS B. KWESTIONARIUSZE SŁUŻĄCE DO OCENY JAKOŚCI ŻYCIA

### B.1. Opis i interpretacja kwestionariuszy

Kwestionariusz	EORTC-QLQ-C30	EORTC-QLQ-BR23	EQ-5D
<b>Typ skali</b>	Pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia (3domeny)	Pomiar wpływu nowotworu raka piersi na jakość życia (5 wielopytaniowych skal oraz 3 pojedyncze pozycje)	Ogólny pomiar stanu zdrowia (5 domen) i VAS
<b>Domeny</b>	<p>Skala funkcjonalna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>funkcjonowanie fizyczne,</li> <li>funkcjonowanie w rolach społecznych,</li> <li>funkcjonowanie emocjonalne,</li> <li>funkcjonowanie poznawcze,</li> <li>funkcjonowanie społeczne,</li> <li>ogólna jakość życia,</li> </ul> <p>Skala objawów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmęczenie,</li> <li>nudności / wymioty,</li> <li>ból</li> </ul> <p>Pojedyncze pozycje</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>duszność,</li> <li>zaburzenia snu,</li> <li>utrata apetytu,</li> <li>zaparcie,</li> <li>wpływ na finanse</li> </ul>	<p>Skale funkcjonalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wizerunek ciała,</li> <li>funkcjonowanie seksualne,</li> </ul> <p>Skale oceniające zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane,</li> <li>objawy ze strony piersi,</li> <li>objawy ze strony ramienia.</li> </ul> <p>Pojedyncze pozycje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zainteresowania życiem seksualnym,</li> <li>rokowanie,</li> <li>martwienie się z powodu utraty włosów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>poruszanie się,</li> <li>samoobsługa,</li> <li>zwykłe czynności,</li> <li>ból/dyskomfort,</li> <li>niepokój / przygnębienie VAS:</li> <li>codzienne zdrowie</li> </ul>
<b>Punktacja i interpretacja</b>	<p>W większości pytań: pytania (1–28) zastosowano 4-stopniową skalę Likerta (punkty od 1 do 4). Wyjątek stanowią pytania dotyczące oceny stanu zdrowia i ogólnej jakości życia, w których zastosowano skalę 7-stopniową (punkty od 1 do 7)</p> <p>Wyniki w zakresie 0–126 pkt</p> <p>Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia</p>	<p>Punktacją w zakresie 0–100 pkt</p> <p>Wyższy wynik oznacza większe nasilenie określonej cechy</p>	<p>Pięć domen z punktacją po 1 pkt i skala VAS z punktacją w zakresie 0–100 pkt</p> <p>Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia</p>

### B.2. Kwestionariusz EORTC-QLQ-30 [54]

Pytanie	nigdy	czasami	często	bardzo często
1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2. Czy długi spacer męczy Pana/nią?	1	2	3	4
3. Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu/i trudności?	1	2	3	4
4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4
<b>Czy w ostatnim tygodniu:</b>				

Pytanie	nigdy	czasami	często	bardzo często
6. Był/a Pana/i ograniczony/a w wykonywaniu swej pracy lub innej codziennej czynności?	1	2	3	4
7. Był/a Pana/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8. Odczuwał/a Pan/i duszności?	1	2	3	4
9. Miał/a Pan/i bóle?	1	2	3	4
10. Potrzebował/a Pan/i odpoczynku?	1	2	3	4
11. Miewał/a Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4
12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie?	1	2	3	4
13. Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?	1	2	3	4
14. Odczuwał/a Pan/i nudności?	1	2	3	4
15. Wymiotował/a Pan/i?	1	2	3	4
16. Miewał/a Pan/i zaparcia?	1	2	3	4
17. Miewał/a Pan/i biegunkę?	1	2	3	4
18. Był/a Pan/i zmęczony/a?	1	2	3	4
19. Ból przeszkadzał Panu/i w codziennych zajęciach?	1	2	3	4
20. Miał/a Pan/i trudności w koncentrowaniu się na takich zajęciach jak czytanie gazety czy oglądanie telewizji?	1	2	3	4
21. Czy czuła Pan/i napięcie?	1	2	3	4
22. Czy martwił/a się Pan/i?	1	2	3	4
23. Czy czuł/a się Pan/i rozdrażnienie?	1	2	3	4
24. Czy odczuwał/a Pan/i depresję?	1	2	3	4
25. Miał/a Pan/i problemy z zapamiętywaniem?	1	2	3	4
26. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócało Pana/i życie rodzinne?	1	2	3	4
27. Stan Pana/i stan zdrowia lub leczenie przeszkadzało w Pana/i na życiu towarzyskim?	1	2	3	4
28. Stan Pana/i stan fizyczny lub leczenie powodowało problemy finansowe?	1	2	3	4

Przy następujących pytaniach proszę zakreślić cyfrę od 1 go 7, która najbardziej Pana/i dotyczy

29. Jak ocenia Pan/i swój ogólny stan zdrowia w czasie ubiegłego tygodnia?

1 bardzo zły	2	3	4	5	6	7 doskonały
--------------	---	---	---	---	---	-------------

30. Jak ocenia Pan/i jakość swego życia w ubiegłym tygodniu?

1 bardzo zły	2	3	4	5	6	7 doskonała
--------------	---	---	---	---	---	-------------

### B.3. Kwestionariusz EORTC-QLQ-BR23 [151]

Pytanie	wcale	trochę	znacznie	bardzo
31. Odczuwała Pani suchość w ustach?	1	2	3	4

Pytanie	wcale	trochę	znacznie	bardzo
32. Smak potraw i napojów był inny niż zwykle?	1	2	3	4
33. Występowało bolesne, podrażnienie lub łzawienie oczu?	1	2	3	4
34. Wypadały Pani włosy?	1	2	3	4
35. Proszę wypełnić, tylko jeżeli wypadały włosy: Wypadanie włosów martwiło Panią?	1	2	3	4
36. Czuła się Pani chora lub niedobrze?	1	2	3	4
37. Miewała Pani uderzenia gorąca?	1	2	3	4
38. Miewała Pani bóle głowy?	1	2	3	4
39. Poczula się Pani fizycznie mniej atrakcyjna z powodu choroby lub leczenia?	1	2	3	4
40. Czuła się Pani mniej kobieca w wyniku choroby lub leczenia?	1	2	3	4
41. Miewał/a Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4
42. Trudne jest dla Pani oglądanie siebie nagiej?	1	2	3	4
43. Była Pani niezadowolona z własnego ciała?	1	2	3	4
<b>W okresie ostatnich czterech tygodni</b>				
44. W jakim stopniu była Pani zainteresowana seksem?	1	2	3	4
45. W jakim stopniu była Pani aktywna seksualnie (podczas lub poza stosunkiem)?	1	2	3	4
46. Proszę wypełnić, jeżeli jest Pani aktywna seksualnie: Do jakiego stopnia seks zadowalał Panią?	1	2	3	4
<b>Czy w ostatnim tygodniu</b>				
47. Miewała Pani bóle w ramieniu lub barku?	1	2	3	4
48. Miała Pani obrzęk ramienia lub ręki?	1	2	3	4
49. Miała Pani trudności podnosząc ramię do góry lub do boku?	1	2	3	4
50. Miała Pani bóle w okolicy chorej piersi?	1	2	3	4
51. Chora pierś była obrzęknięta?	1	2	3	4
52. Chora pierś była tkliwa?	1	2	3	4
53. Martwiła się Pani stanem skóry na lub w okolicy piersi (np. swędzeniem, suchością, złuszczeniem naskórka)?	1	2	3	4

#### B.4. Kwestionariusz EQ5D [152]

Pierwsza część kwestionariusza:

##### PORUSZANIE SIĘ

Nie mam żadnych problemów z chodzeniem

Mam niewielkie problemy z chodzeniem

Mam umiarkowane problemy z chodzenie

Mam poważne problemy z chodzeniem

Nie jestem w stanie chodzić

### **SAMOOBSŁUGA**

Nie mam żadnych problemów z myciem i ubieraniem się

Mam niewielkie problemy z myciem i ubieraniem się

Mam umiarkowane problemy z myciem i ubieraniem się

Mam poważne problemy z myciem i ubieraniem się

Nie mogę sam/a się umyć ani ubrać

### **ZWYKŁE CZYNNOŚCI**

Nie mam żadnych problemów z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Mam niewielkie problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Mam umiarkowane problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Mam poważne problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Nie jestem w stanie wykonywać moich zwykłych czynności

### **BÓL/DYSKOMFORT**

Nie odczuwam żadnego bólu ani dyskomfortu

Odczuwam niewielki ból lub dyskomfort

Odczuwam umiarkowany ból lub dyskomfort

Odczuwam silny ból lub dyskomfort

Odczuwam krańcowy ból lub dyskomfort

### **NIEPOKÓJ / PRZYGNĘBIENIE**

Nie jestem niespokojny/a ani przygnębiony/a

Jestem trochę niespokojny/a lub przygnębiony/a

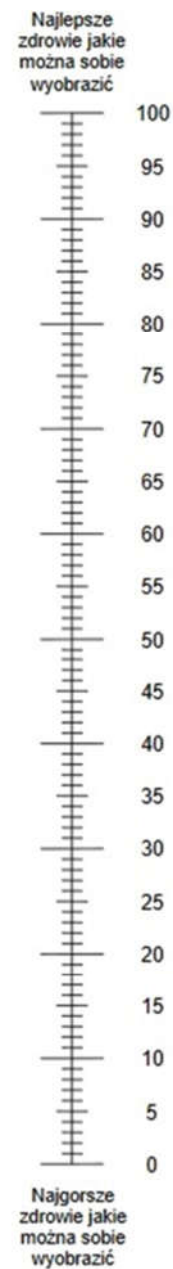
Jestem umiarkowanie niespokojny/a lub przygnębiony/a

Jestem bardzo niespokojny/a lub przygnębiony/a

Druga część kwestionariusza:

- Chcielibyśmy wiedzieć jak dobre lub jak źle jest Pana/Pani zdrowie DZISIAJ.
- Ta skala jest ponumerowana od 0 do 100.
- 100 oznacza najlepsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić. 0 oznacza najgorsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić.
- Proszę zaznaczyć krzyżykiem (X) miejsce na skali, które pokazuje jakie jest Pana/Pani zdrowie DZISIAJ.
- Teraz liczbę, którą zaznaczył/a Pan/i na skali proszę wpisać w okienko poniżej.

PANA/PANI ZDROWIE DZISIAJ =



Źródło grafiki [152]